

Aus dem Lehrstuhl für Neurochirurgie
Prof. Dr. Nils Ole Schmidt
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Auswirkungen einer Avastin-Therapie bei Patient:innen mit Rezidiv-Glioblastom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Barbara Rotter

2023

Aus dem Lehrstuhl für Neurochirurgie
Prof. Dr. Nils Ole Schmidt
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Auswirkungen einer Avastin-Therapie bei Patient:innen mit Rezidiv-Glioblastom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Barbara Rotter

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Proescholdt
2. Berichterstatter: ** Prof. Dr. Peter Hau
Tag der mündlichen Prüfung: ** 15.01.2024

1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS	1
2	EINLEITUNG	3
2.1	DAS GLIOBLASTOM (GBM)	3
2.1.1	<i>Epidemiologie und Ätiologie</i>	3
2.1.1.1	Risikofaktoren	3
2.1.1.2	Screening und Prävention	4
2.1.2	<i>Klassifikationen</i>	4
2.1.3	<i>Histopathologie</i>	7
2.1.4	<i>Die Pathogenese</i>	7
2.1.4.1	Entstehungsort	7
2.1.4.2	Molekulare Genmutationen	8
2.1.4.3	Molekularbiologie der Pathomechanismen	10
2.1.4.3.1	Verlust der Zellzyklus-Kontrolle	10
2.1.4.3.2	Überexpression von Wachstumsfaktoren	11
2.1.4.3.3	Angiogenese der Tumorzellen	11
2.1.4.3.4	Zellmigration und invasives Wachstum	14
2.1.4.3.5	Apoptoseresistenz	15
2.1.4.3.6	Genetische Instabilität	16
2.1.5	<i>Klinische Präsentation</i>	16
2.1.6	<i>Diagnostik bei Erstdiagnose</i>	18
2.1.6.1	Bildgebende Diagnostik	18
2.1.6.2	Weitere Diagnostik	19
2.1.7	<i>Leitliniengerechte Therapie</i>	20
2.1.7.1	Operative Resektion versus Biopsie	21
2.1.7.2	Adjuvante Radiochemotherapie	21
2.1.7.3	Tumortherapiefelder	24
2.1.7.4	Antiangiogene Therapien	25
2.1.7.5	Zielgerichtete Tumortherapien und Immuntherapien	25
2.1.8	<i>Verlaufskontrolle und Tumor-Nachsorge</i>	28
2.1.9	<i>Therapien in der Rezidivsituation</i>	28
2.1.9.1	Re-Operation	28
2.1.9.2	Radiotherapie	29
2.1.9.3	Pharmakotherapie	29
2.1.9.4	Experimentelle Optionen	30
2.2	VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)	31
2.2.1	<i>Aufbau und Funktion</i>	31
2.2.2	<i>Wirkungsweise im Glioblastom</i>	33
2.2.3	<i>Antiangiogene Therapie mit Bevacizumab</i>	33
2.3	AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG	34
2.4	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER STUDIE	35
3	PATIENT:INNEN, MATERIAL UND METHODEN	36
3.1	STUDIENDESIGN	36
3.2	PATIENT:INNEN UND DATEN	38
3.2.1	<i>Patient:innenkollektiv</i>	38
3.2.2	<i>Datenerhebung</i>	39
3.3	VERWENDETE MATERIALIEN	42
3.3.1	<i>Klinikinformationssysteme (KIS)</i>	42
3.3.2	<i>Quantifizierung der Parameter</i>	42
3.3.3	<i>Beurteilungsscores</i>	42
3.3.3.1	Medical Research Council-Neurological Performance Scale (MRC-NPS)	43
3.3.3.2	Karnofsky Index	43
3.3.4	<i>Definition eines Rezidivs</i>	44
3.4	METHODEN DER STATISTISCHEN ANALYSE	45
4	ERGEBNISSE	46
4.1	PATIENT:INNENCHARAKTERISTIKA	46
4.2	ZYTOSTATIKA IN DER REZIDIVSITUATION	50

4.3	ANALYSE DES FUNKTIONELLEN STATUS IM KRANKHEITSVERLAUF	51
4.3.1	<i>Karnofsky Index</i>	52
4.3.2	<i>MRC-NPS</i>	52
4.3.3	<i>Hemiparesen</i>	53
4.3.4	<i>Gesichtsfelddefekte</i>	54
4.3.5	<i>Aphasien</i>	55
4.3.6	<i>Hirnnervenausfälle</i>	55
4.3.7	<i>Hirndruckzeichen</i>	56
4.3.8	<i>Hirnödem</i>	57
4.3.9	<i>Steroidbedarf</i>	58
4.4	ÜBERLEBENSZEITANALYSE	60
4.4.1	<i>Gesamtüberleben (OS)</i>	61
4.4.2	<i>Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS)</i>	62
5	DISKUSSION	66
5.1	GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT	67
5.1.1	<i>Karnofsky Index und NPS als Ersatz-Marker für Lebensqualität</i>	67
5.1.2	<i>Verbesserung der Hemiparesen, Aphasien und Hirnnervenausfälle</i>	68
5.1.3	<i>Kein Effekt auf Gesichtsfelddefekte</i>	69
5.1.4	<i>Geringerer Steroidbedarf durch Reduktion von intrakraniellm Druck und Begleitödem</i>	70
5.2	GESAMTÜBERLEBEN	75
5.3	PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN	76
5.4	MGMT-STATUS	78
6	ZUSAMMENFASSUNG	79
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	82
8	LITERATURVERZEICHNIS	83
9	DANKSAGUNG	90
10	LEBENS LAUF	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

2 Einleitung

2.1 Das Glioblastom (GBM)

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Glioblastom ist trotz seiner niedrigen Inzidenz mit 3,20 pro 100.000 Einwohner:innen der häufigste maligne hirneigene ZNS-Tumor (1). Männer sind ungefähr 1,6mal häufiger betroffen als Frauen und hellhäutige Menschen ungefähr doppelt so oft wie People of Color (2). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter mit einem Erkrankungsgipfel bei 64 Jahren (1). Die Überlebensraten korrelieren invers mit dem Erkrankungsalter, wobei das Überleben generell sehr schlecht ist: Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate liegt momentan bei 5,5% (1) und hat sich seit den 1970er Jahren kaum verbessert. Trotz intensiver Forschung und Entwicklung liegen momentan keine kurativen Therapieoptionen vor.

2.1.1.1 Risikofaktoren

Die grundsätzliche Voraussetzung für eine Tumorentstehung ist die Entwicklung von „Escape-Mechanismen“, welche es den Tumorzellen ermöglichen, physiologischen Regulationsmechanismen zu entgehen. Demnach werden in der Literatur verschiedene Risikofaktoren zur Entwicklung dieser Escape-Mechanismen bei malignen Gliomen mittels sogenannter Neurokarzinogene diskutiert. Darunter sind teils Mutationen in Schlüsselgenen der Tumorentstehung (endogen), teils eine Exposition mit potentiell DNA-schädigenden Noxen (exogen) zu verstehen. Das Benennen spezifischer exogener Risikofaktoren ist komplex; als gesichert gilt der Zusammenhang zwischen der Exposition durch ionisierende Strahlung und einer ZNS-Tumorgenese (3): Bondy et al. beschreiben mehrere Studien, welche eine vermehrte Gliomentstehung nach Atombombenabwürfen, nach radioaktivem Niederschlag oder nach therapeutischer Hirnbestrahlung detektierten (3). Der Gebrauch von Mobiltelefonen als Risikofaktor ist bislang nicht eindeutig belegt (4).

Anderen spezifischen Faktoren wie Nikotinabusus, bestimmten Ernährungsgewohnheiten, der Exposition von Pestiziden oder

elektromagnetischen Feldern, vergangenen schweren Kopfverletzungen sowie vorausgehenden Virusinfektionen konnte kein Einfluss auf eine Glioblastomentstehung nachgewiesen werden (5, 6). Als endogene Risikofaktoren nebst Alter und Geschlecht können hereditäre Erkrankungen wie bspw. das Li-Fraumeni Syndrom (eine autosomal-dominant vererbte Mutation des p53-Tumorsuppressorgens), die Tuberöse Sklerose, die Neurofibromatose Typ I oder II (Mutation der NF1/NF2-Gene) oder das Gorlin-Goltz-Syndrom (loss-of-function Mutation im Tumorsupressorgen PTCH1) genannt werden, welche alle einen Funktionsverlust wichtiger regulierender Schlüsselgene gemeinsam haben (5, 7, 8). Allerdings sind diese genetischen Defekte nur in einem winzigen Teil (>1%) der Patient:innen der Erkrankungsgrund. Eine familiäre Häufigkeit, speziell bezogen auf Gliome, ist ein sehr seltenes Phänomen (9). Das Erkrankungsrisiko für Familienangehörige ersten Grades ist statistisch gesehen zwar zwei- bis dreifach erhöht, doch selbst in diesen Fällen bleibt die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung sehr gering (10).

2.1.1.2 Screening und Prävention

Ein Screening-Programm zur Glioblastom-Früherkennung ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht etabliert (11). MRT-Untersuchungen könnten theoretisch als eine mögliche Screening-Methode diskutiert werden– ein kleiner Herd würde sich hierin bereits abgrenzen lassen– allerdings wären die Zahlen der falsch-positiv diagnostizierten Läsionen aufgrund der niedrigen Inzidenz des Glioblastoms statistisch gesehen signifikant zu hoch. Dadurch wird ein Anstieg unnötiger Hirnoperationen befürchtet. Dazu kommt, dass das Glioblastom ein sehr rasches Wachstum zeigt, sodass das Zeitfenster, in welchem eine solche Screening-Methode sinnvoll zum Einsatz käme, ohnehin nur sehr klein ist (12).

2.1.2 Klassifikationen

Das Glioblastom ist der bösartigste und aggressivste aller astrozytären Tumoren. Diese werden gemäß der *WHO-Klassifikation des Zentralen Nervensystems* zur Gruppe der *Gliome* (syn. *Neuroepitheliale Tumore*) gezählt. Für die entsprechende Einteilung werden sowohl die Histopathologie als auch bestimmte molekulare Marker berücksichtigt (13). Zusätzlich werden Gradeinteilungen analog der Differenzierung der Tumorzellen von WHO Grad I-

IV vergeben, welche in der prognostischen Einschätzung eine Rolle spielen: Die Malignität nimmt mit jedem Grad zu, die Differenzierung ab. Das Glioblastom ist ein WHO Grad IV Tumor mit kaum differenzierten Zellen, aggressivem Wachstum und schlechter Prognose. Als Glioblastom klassifiziert werden astrozytäre Gliome mit IDH Wildtyp Status, Histon H3 Wildtyp Status, Nekrosezeichen und/oder dem Nachweis einer mikrovaskulären Proliferation. Können keine Nekrosezeichen und keine mikrovaskuläre Proliferation detektiert werden, sollte nach weiterführenden Glioblastom-spezifischen molekularen Markern wie EGFR-Amplifikationen, TERT-Promotor-Mutationen und/oder der zytogenetischen +7/-10 Signatur (kombinierter Zugewinn von Chromosom 7 und Verlust von Chromosom 10) gesucht werden (14).

Sonderformen des Glioblastom mit IDH Wildtyp sind laut WHO das Glioblastom mit einer oligodendroglialen Komponente (mit günstigerer Prognose), das Gliosarkom, das epitheloide Glioblastom und das Riesenzellglioblastom. Der wichtigste molekulare Marker aller WHO Grad IV Gliome ist die MGMT-Promotor-Hypermethylierung. MGMT (*O⁶-Methylguanine-DNA-Methyltransferase*) ist ein DNA-Reparaturprotein, welches in mutiertem Zustand (genauer: in *methyliertem* Zustand) als gesicherter prognostisch günstiger Faktor gilt (15, 16). Dieser wird routinemäßig bestimmt und beeinflusst das Therapieentscheiden insbesondere bei älteren Patient:innen (15).

Das Glioblastom wurde lange Zeit in drei Entitäten eingeteilt: *IDH Wildtyp Glioblastom* und *IDH mutiertes Glioblastom* (*IDH = Isozitat-Dehydrogenase*, ein Enzym des Zitratzyklus) sowie das *Glioblastom, nicht weiter spezifiziert (NOS)*. Die Identifizierung mutierter Gene der IDH erlaubt eine Einschätzung des Ursprungs der Glioblastomzellen; 90% der Glioblastome weisen einen IDH Wildtyp Genotyp auf, welcher in der Regel einer *de novo* Entstehung, also einem primären Glioblastom entspricht. Statistisch gesehen betrifft dies vor allem ältere Patient:innen und geht mit einer schlechteren Prognose einher. Davon abzugrenzen ist das IDH mutierte Glioblastom, vorliegend in ca. 10% der Fälle. Es handelt sich hierbei in der Regel um ein sekundäres Glioblastom, also ein aus weniger malignen Entitäten entwickelter Tumor. In diesem Fall ist das mediane Gesamtüberleben mit ca. 10 Jahren deutlich länger (13, 17, 18). Seit 2016 hat der Begriff *IDH mutiertes, WHO-Grad IV Astrozytom* den ursprünglichen Begriff *sekundäres, IDH mutiertes Glioblastom* aufgrund der

deutlich ausgeprägteren biologischen Ähnlichkeiten zum WHO Grad III Astrozytom abgelöst (14).

Als weitere Entität wird das Glioblastom mit der diagnostischen Bezeichnung NOS (*NOS = not otherwise specified*) beschrieben, wenn der IDH-Status durch etablierte molekulargenetische Methoden wie i. d. R. immunhistochemische Nachweise bzw. seltener durch DNA-Sequenzierung nicht erhoben werden kann (13). Eine weitere molekulargenetische Möglichkeit zur Differenzierung von diffusen WHO Grad IV Gliomen und Glioblastomen (insbesondere bei mutiertem IDH-Status) kann das Bestimmen der nukleären ATRX wegweisend sein; Ein Verlust spräche insbesondere bei zugleich mutiertem IDH Status für ein WHO Grad IV astrozytäres Gliom (ehemals sekundäres Glioblastom) (14).

Das *Cancer Genome Atlas Projekt (The Cancer Genome Atlas, TCGA)*, eine Zusammenarbeit zwischen dem *National Cancer Institute (NCI)* und dem *National Human Genome Research Institute* der USA (*NHGRI*), teilt das Glioblastom anhand der Analyse von über 600 Genen in 4 molekulare Subgruppen ein (11, 19, 20):

Der erste Subtyp ist durch ein hohes Proliferationspotential gekennzeichnet und wird als *klassisch* bezeichnet. Dem zugrunde liegt unter anderem eine Amplifikation des EGFR- (*Epidermal Growth Factor Receptor*) Gens und ein Allelverlust der PTEN- (*Phosphatase and Tensin homolog*) sowie der CDKN2A-Gene (*cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A*, codiert für das p16-Tumorsuppressorgen). Diese klassischen Glioblastome sprechen relativ gut auf etablierte Radio- und Chemotherapien an, trotzdem bleibt die Prognose ungünstig.

Der zweiten Subtyp, genannt *mesenchymal*, zeichnet sich durch eine häufige Inaktivierung der NF1, TP-53 und PTEN-Gene aus. Auch dieser Typ wird als relativ sensibel gegenüber aggressiven Chemotherapien und gezielter therapeutischer Blockade angiogener Signalwege beschrieben.

Der *proneurale* Typ als dritte Entität ähnelt in seiner Tumorbilogie solchen Signalkaskaden, welche im physiologischen Entstehungs- und Entwicklungsprozess von Nervenzellen von Bedeutung sind. Markant sind hierbei die häufige PDGFR α -Mutation und IDH1-Punktmutation; auch eine Deletion des TP-53-Gens kommt in ca. 50% der Fälle vor. Demzufolge spricht

dieser Subtyp am Ehesten auf eine gezielte Blockade dieser Signalwege an. Momentan hat diese Gruppe die günstigste Prognose. Der *neurale* Typ als vierte Untergruppe ist derjenige mit der geringsten Homogenität bezüglich genetischer Veränderungen. Er ähnelt am Ehesten den gut differenzierten, gesunden Nervenzellen.

Die Bestimmung der GBM Subtypen ist nicht Gegenstand der klinischen Routineanalyse, da sich hieraus bisher weder prognostisch noch therapeutisch Konsequenzen für den Behandlungsverlauf ergaben (11).

2.1.3 Histopathologie

Die definitive Diagnose eines Glioblastoms ist nur histologisch zu stellen. Charakteristisch ist seine heterogene histopathologische Präsentation: Makroskopisch zeigen sich an der Schnittfläche häufig gelbliche, braun- nekrotische Areale als Folge von Tumoreinblutungen. Auch die Konsistenz variiert, es lassen sich sowohl knotig-zystische als auch gelatinöse Bereiche abgrenzen. Mikroskopisch sind schlecht differenzierte, neoplastische Astrozyten infiltrativen Wachstums nachweisbar (21, 22).

Wichtig für die histopathologische Abgrenzung zum anaplastischem Astrozytom sind Nekrosezonen mit oder ohne Palisadenstellung der Tumorzellen und die glomerulär imponierende mikrovaskuläre Proliferation (23). Auch die anderen klassischen Malignitätskriterien seitens der Pathologie im Sinne eine Kernpolymorphie, der zelluläre Pleomorphismus und eine generell erhöhte Mitoserate- indirekt sichtbar durch Spindelfiguren- sind beim Glioblastom häufig anzutreffen (18, 24). Charakteristisch ist auch eine interindividuell sehr unterschiedliche Ausprägung der einzelnen Malignitätsmerkmale.

2.1.4 Die Pathogenese

2.1.4.1 Entstehungsort

Das GBM entsteht durch maligne Entartung von Gliazellen, dem Stützgewebe der Nervenzellen. Das Glioblastom kommt zu 95% supratentoriell in den zerebralen Hemisphären vor. Die restlichen 5% verteilen sich auf das Kleinhirn, den Hirnstamm und das Rückenmark (23). Die pathogenetische Relevanz

bestimmter Zellen sowie der konkrete Entstehungsmechanismus dabei ist noch nicht abschließend erforscht (20).

2.1.4.2 Molekulare Genmutationen

Die molekulargenetischen Pathomechanismen des Glioblastoms sind sehr komplex und bis dato nur zum Bruchteil verstanden. Generell liegt einer Tumorentstehung immer eine hereditäre bzw. erworbene Genmutation zugrunde, und zwar dort, wo entscheidende Zellmechanismen reguliert werden. Diese Mutationen resultieren durch Stilllegung von Tumorsuppressorgenen oder mittels Aktivierung von (Proto-) Onkogenen in einer malignen Entartung der Zelle. Sie sind nur durch hochentwickelte genetische Analysen detektierbar und finden bisher wenig Eingang in therapeutische Entscheidungen (20).

Obwohl sie morphologisch nicht unterschieden werden können, muss das primäre Glioblastom im Hinblick auf seine Pathogenese vom sekundären Glioblastom (heute *Astrozytom, WHO Grad IV, IDH mutiert, siehe Klassifikationen*) abgegrenzt werden, denn es handelt sich bei diesen Subtypen um zwei unterschiedliche Krankheitsbilder. In ca. 90% der Fälle entsteht ein Glioblastom *de novo* als primäres Glioblastom, typischerweise rasch, bei älteren Patient:innen, und geht mit einer sehr schlechten Prognose einher. Ihm liegt meist eine Amplifikation des EGFR-Gens und eine Überexpression des MDM2 (*Mouse Double Minute 2*) - Gens zugrunde, das TP53-Tumorsuppressorgen dagegen ist meist intakt (25). Im Locus des P16-Tumorsuppressorgen liegt bei 50-70% der malignen Gliome entweder eine Hypermethylierung oder ein Allelverlust (*LOH, Loss of Heterozygosity*) vor, was letztlich beides in einem Funktionsverlust resultiert (26). Des Weiteren lassen sich in vielen primären Glioblastomen ein LOH in Chromosom 10q nachweisen, welches als Genlocus der PTEN-Phosphatase identifiziert wurde und mit unkontrollierter Zellproliferation einhergeht (21, 26). Im Gegensatz dazu ist das sekundäre Glioblastom mit ca. 10% wesentlich seltener und entwickelt sich langsam aus bestehenden, geringergradigen Astrozytomen. Es betrifft überwiegend Patient:innen unter 45 Jahren und ist mit einer etwas günstigeren Prognose vergesellschaftet (21, 27). Seine charakteristischen Merkmale sind die Mutationen der Tumorsuppressorgene TP-53 und RB (*Retinoblastom*) durch die homozygote Deletion des

CDKN2A/2B sowie eine Überexpression von sowohl PDGFA (*platelet-derived growth factor A*) als auch seines zugehörigen Rezeptors PDGFR α (*platelet-derived growth factor receptor alpha*).

Die MGMT-Promotor-Hypermethylierung als epigenetische Veränderung gilt als einziger nachgewiesener prognostischer Faktor. Physiologischerweise exprimiert das Genprodukt der MGMT Proteine, welche essentiell für Reparaturmechanismen von alkylierter DNA sind. In methyliertem Zustand kann die Zelle jedoch keine MGMT exprimieren, sodass alkylierte DNA-Stränge nicht repariert werden können. Demnach weisen solche Zellen ein besseres Ansprechen auf Alkylantien, also Substanzen, deren Wirkungsweise auf das Alkylieren der DNA beruht, auf (16, 28). Der Mutationsstatus wird insbesondere bei Therapieentscheid für oder gegen eine Temozolomid-Therapie bei älteren Patient:innen mit Glioblastom erhoben. Die DNA-Methylierungsanalyse sollte mittels methylierungsspezifischer PCR-Tests oder spezieller Array-Plattformen durchgeführt werden, da die ansonsten gängigen immunzytochemischen Verfahren hierbei nicht geeignet sind (14).

	Glioblastom, IDH Wildtyp, WHO Grad IV	Astrozytom, IDH mutiert, WHO Grad IV (ehemals Glioblastom, IDH mutiert, WHO Grad IV)
Entstehung	De novo	Maligne Transformation aus Astrozytomzellen
Häufigkeit	~ 90%	~10%
Mittleres Erkrankungsalter	62 Jahre	44 Jahre
Mittleres Gesamtüberleben (13)		
OP und Bestrahlung	9,9 Monate	24 Monate
Adjuvante Chemotherapie	15 Monate	31 Monate

Typischer IDH-Status	Wildtyp	Mutation
Häufige weitere Mutationen	MGMT Promotor-Methylierung (prädiktiver Biomarker hinsichtlich Therapieerfolg) EGFR Amplifikation MDM2/4 PTEN P16-LOH MYK TERT Promotor Mutation +7/-10 Signatur	Homozygote CDKN2A-Deletion PDGFA/PDGFR α

Tabelle 1: Molekulare Marker für (Differential-)Diagnostik und Therapie

2.1.4.3 Molekularbiologie der Pathomechanismen

Eine Tumorentstehung ist immer in der Entartung einzelner Zellen begründet. Nakada et. al beschreiben 6 wichtige intrazelluläre Pathomechanismen, welche als Ursache für diese zelluläre Dysfunktion angesehen werden (23):

2.1.4.3.1 Verlust der Zellzyklus-Kontrolle

Als erster wichtiger Entstehungsort für Mutationen wird der Zellzyklus beschrieben. Physiologischerweise existieren verschiedene Zellzyklus-Kontrollpunkte, welche die kritischen Phasenübergänge G1/S und G2/M und -prozesse regulieren. Kommt es zur zufälligen Mutation in einem dieser Kontrollgene, verliert die Zelle ihre Regulationsmöglichkeit und wächst unkontrolliert. Als eine wichtige physiologische Kontrollinstanz des Zellzyklus wurde das TP53-Tumorsuppressorgen auf Chromosom 17 identifiziert. Seine Genprodukte binden an die Promotorregion von Effektorgenen wie das p21-Tumorsuppressorgen. So pausieren diese Gene bei Zellen mit instabilem bzw. fehlerhaftem Genom den Zellzyklus, sodass DNA-Reparaturenzyme eingreifen können. Ist der genomische Schaden irreparabel, kann die Zelle via TP53 in die Apoptose geschickt werden (20).

Als weiterer wichtiger Signalweg ist das p16-Tumorsuppressorgen mit seinen Genprodukten zu nennen, welche die Cyclin-abhängigen Kinasen CDK4 und CDK6, das Cyclin D1-Protein und das RB1-Gen involvieren. Durch Hemmung

der Kinasen wird das RB-Protein aktiv, welches den Transkriptionsfaktor E2F inhibiert, um somit den Übergang der Zelle in den Zellzyklus in der G1- oder G2-Phase zu verhindern. Dadurch wird die Zellproliferation arretiert.

Ein weiterer wichtiger Tumorsuppressor ist die PTEN-Phosphatase, welche durch Dephosphorylierung von Phospholipiden das Zellwachstum verhindert und die Apoptose einleitet (26).

Genetische Mutationen in einem dieser Kontroll-Signalwege sind ein häufiger Grund für eine maligne Entartung und in den meisten Glioblastomzellen nachweisbar (23, 26, 29). Dadurch entstehen defekte Enzyme, welche zu einer unkontrollierten Zellvermehrung führen. Häufige Genloci solch maligner Mutationen sind die Tumorsuppressorgene TP53, RB1, p16 oder Amplifikationen der Protoonkogene CDK4/6, des proliferationsfördernden Onkogens myk (früher: *c-myk*) und MDM2/4 (20, 26, 29) (siehe *Tabelle 1*).

2.1.4.3.2 Überexpression von Wachstumsfaktoren

Der zweite pathologische Mechanismus ist die Überexpression von Wachstumsfaktoren und deren RTKs (*Rezeptor-Tyrosin-Kinasen*), wodurch die häufig hohen Mitoseraten bei Neoplasien erklärt sind. Auch die Gliomzellen exprimieren vermehrt sowohl Liganden als auch deren komplementäre Rezeptoren, wodurch ein autokriner, mitose-stimulierender Kreislauf entsteht. Die prominentesten Vertreter sind hierbei das EGFR- und das PDGFR-Onkogen (23).

2.1.4.3.3 Angiogenese der Tumorzellen

Ein wesentliches Merkmal des Glioblastoms ist die stark ausgeprägte Vaskularisation (30). Trotzdem herrschen aufgrund der raschen Zellproliferation in weiten Bereichen des Tumors hypoxische Bedingungen. Um den steigenden Sauerstoffbedarf decken zu können, ist die Neoangiogenese bei dessen Wachstum ein zentraler Faktor (30).

Der Mechanismus der Angiogenese besteht aus 4 Hauptschritten:

1. Stimulation proangiogener Faktoren
2. Aufbrechen bestehender vaskulärer Strukturen in unmittelbarer Nähe des Tumors

3. Zerstörung der kapillären Basalmembran und des umgebenden Extrazellulärraums
4. Migration endothelialer Zellen aus dem nativen Gefäßbett in den Tumor

Die Endothelzellen bestehender Gefäße befinden sich physiologischerweise im Ruhezustand. Zur Einleitung ihrer Proliferation werden eine Reihe von Mediatoren aktiviert. Hierbei stellt sich VEGF und die mit ihm assoziierte Signalkaskade als eine zentrale Schaltstelle dar:

Während in gesundem menschlichem Gewebe O₂-Werte von 2-9% als physiologisch gelten (31), herrschen im Tumorgewebe charakteristischerweise stark hypoxische Bedingungen mit ungefähr 1.25% O₂. Als Reaktion auf diese Hypoxie kommt es zu unmittelbaren zellulären Adaptionen und insbesondere HIF (überwiegend Hypoxia-inducible factor 1 alpha (*HIF-1-alpha*)), ein wichtiges Protein in Zusammenhang mit Angiogenese und invasivem Tumorwachstum, wird vermehrt transkribiert (32).

Im Falle einer Neoangiogenese wird durch HIF wie auch durch andere Mediatoren (wie PDGF, mutierte Onko-/Tumorsuppressorgene oder hyperaktivierte intrazelluläre Signalwege) die Transkription von VEGF in den Tumorzellen gesteigert (23, 33). Durch das Binden von VEGF an dessen RTK VEGFR1/2, welche sich auf den endothelialen Zellen befindet, wird dann in einem parakrinen Kreislauf die Proliferation derer stimuliert (23). Diese sogenannte *mikrovaskuläre Proliferation* stellt sich als eines der histopathologischen Hauptkriterien dar.

Bedingt durch diese Aktivierung erhöht sich die Permeabilität der Kapillaren, sodass Plasmaproteine in den extrazellulären Raum austreten. Daraufhin produzieren die Endothelzellen proteolytische Enzyme, sogenannte Matrix-Metalloproteinasen (*MMPs*), welche die extrazelluläre Matrix sukzessive abbauen, um eine Neoangiogenese zu begünstigen. Parallel dazu wird die kapilläre Basalmembran zerstört und ein Heranreifen primitiver, neuer Gefäßwände ermöglicht. (34, 35).

Des Weiteren synthetisieren die Endothelzellen Angiopoietine (*Ang*), welche physiologischerweise für Wachstum, Stabilisierung und Umbau von Blutgefäßen zuständig sind. Im Falle eines Glioblastoms werden bestehende Hirngefäße durch die Interaktion von Angiopoietin1 (*Ang-1*) mit seinem

Rezeptor Tie-2 destabilisiert und ermöglichen so ein Migrieren der endothelialen Zellen in Richtung Tumorzellen. Durch ihre schleifenförmige Anordnung wird sukzessive ein Lumen gebildet und ein Blutfluss zwischen nativem Gefäß und Tumor erreicht. Zur Fertigstellung des neuen Gefäßes findet eine Rekrutierung von Perizyten zur Anheftung an die Außenseite der Gefäße statt; allerdings ist die Perizytenabdeckung bei Tumorgefäßen weitaus lückenhafter als physiologischerweise vorzufinden. Demzufolge ist die Permeabilität tumoröser Gefäße höher und die Blut-Hirn-Schranke kann nur unzureichend aufrechterhalten werden (30).

Proangiogene Faktoren	Wirkungsweise
VEGF-A	Angiogenese: Induktion von Endothelzellproliferation und -migration, Röhrenbildung mit Anschluss ans Gefäßsystem
VEGFR1	(Phys.) Hämatopoese, Modulation der Angiogenese durch VEGF
VEGFR2	Maßgeblicher Rezeptor von VEGF-A
Angiopietin	(Phys.) Stabilisierung, Umwandlung und Wachstum von Blutgefäßen
bFGF	Ähnlich VEGF: Induktion von zellulärer Apoptoseresistenz und gleichzeitiger Proliferation endothelialer Zellen
EGF	Stimulation der VEGF-Synthese in Gliomzellen
PDGF	Rekrutierung von Perizyten
TNF-α	Akute-Phase-Protein, Aktivator der VEGF Produktion
Integrine	Vermittlung der Interaktion von Endothelzellen und EZM
MMPs	Proteolyse der EZM

Tabelle 2: Überblick über die wichtigsten proangiogenen Signalmoleküle

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor. VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor. bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor. EGF: Epidermal Growth Factor. PDGF: Platelet - derived Growth Factor. TNF: Tumor Necrosis Factor. MMP: Matrix Metalloproteinase. EZM: Extrazelluläre Matrix

Als zweite Möglichkeit der Angiogenese kann das *Vasogene Mimikry* (*vasulogenic mimikry*) in Betracht gezogen werden. Hierunter versteht man eine de-novo Entstehung neuer Blutgefäße ohne die Beteiligung von Endothelzellen. In diesem Fall werden diese von den Tumorzellen selbst gebildet. Eine alternative Möglichkeit der Sauerstoffversorgung der Tumorzellen ist das

Einnehmen bestehender Gefäße durch migrierende Tumorzellen (*vascular co-option*). Inwieweit diese Mechanismen in der Glioblastomentstehung relevant sind bzw. ob sie durch therapeutische Blockierung von VEGF verstärkt zum Einsatz kommt, ist nicht abschließend geklärt (36).

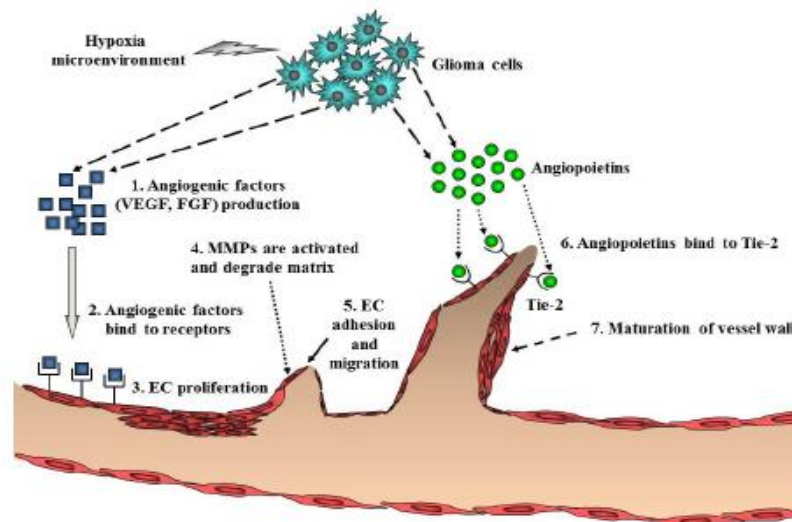


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Angiogenese. Die Kaskade wird maßgeblich durch VEGF getriggert.

Quelle: Nakada et al. *Aberrant Signaling Pathways in Glioma* (23)

2.1.4.3.4 Zellmigration und invasives Wachstum

Dem Glioblastom wird ein rapides invasives Zellwachstum mit früher Zellmigration in umgebendes neuronales Gewebe zugeschrieben. Diese enorme Proliferation zeigt sich vor allem anliegend an nekrotische Areale. Typischerweise wächst der Tumor entlang methylierter Strukturen wie des Corpus callosums und dehnt sich so in die kontralaterale Hemisphäre oder über die Fornices in Richtung Temporallappen aus (30). Onishi et al. beschreiben zwei Phänotypen des invasiven Wachstums bei malignen Gliomen: Mittels spezifischer Gliom-Antikörper (*MAP2e* und *vWF*) konnte gezeigt werden, dass sich Gliomzellen sowohl Angiogenese-abhängig als auch sporadisch ausbreiten. Entlang der Tumorränder wurden Gliomzellaggregate nachgewiesen, welche sich um neu ausgebildete Tumorgefäße gruppierten und somit wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Neoangiogenese standen. Zudem konnten einzelne Angiogenese-unabhängige Gliomzellen im Parenchym detektiert werden (30).

Das Ablösen der Tumorzellen, welches für eine frühe Migration unerlässlich ist, wird durch eine verminderte Expression von Glykoproteinen (im ZNS v. a. *Cadherine*) erleichtert. Diese vermitteln die Adhäsion der Zellen untereinander und beeinflussen deren Differenzierung und Wachstum. Ihr Funktionsverlust ist mit einer malignen Gliomentwicklung assoziiert. Ähnlich verhält es sich mit den *Connexinen* (in Astrozyten v. a. *Connexin43*), welche Gap-Junctions bilden und eine interzelluläre Kommunikationsmöglichkeit darstellen. Eine verminderte Ausbildung dieser Gap-Junctions führt zu einem unzureichenden interzellulären Austausch von Hemmsignalen auf das Zellwachstum. Diese unkontrollierte Proliferation dient ebenfalls als Erklärungsmodell für das invasive Wachstum der Gliomzellen (30).

Integrine sind heterodimere, transmembranäre Glykoproteine, die eine Adhäsion des Zytoskeletts an der extrazellulären Matrix ermöglichen. Sie bestehen aus einer α - und einer β -Untereinheit und gehören ebenfalls zur Gruppe der Signalmoleküle verantwortlich für Zellwachstum, Differenzierung und Angiogenese. In Glioblastomzellen konnte eine Überexpression des $\alpha\beta3$ -*Integrins* nachgewiesen werden, welches die Bindungsstelle für *Fibronectin* und *Vitronectin* darstellt und mit einer vermehrten Zellmotilität assoziiert ist (37). Die Matrix wird durch Matrix-Metalloproteinasen zersetzt, um Platz für die einwandernden Gliomzellen zu schaffen. In Gliomzellen sind die MMP2 und MMP9 hochreguliert und stehen prädiktiv für eine vermehrte Zellmigration und verringerte Apoptoserate (30, 38).

Aufgrund hypoxischer Bedingungen entstehen die für das Glioblastom typischen randständigen Nekrosezonen. Inwieweit diese adaptive Hypoxie (über HIF1) Zellen in Richtung vitaler Blutgefäße „treibt“, ist nicht abschließend geklärt. (30, 39, 40)

2.1.4.3.5 Apoptoseresistenz

Die Apoptose, der programmierte, nicht-entzündliche Zelltod, wird bei Zellen mit defektem Genom eingeleitet und ist für ein geregeltes Wachstum unerlässlich. Physiologischerweise wird bei gesteigerter Transkription von Onkogenen das Einleiten der Apoptose getriggert und garantiert ein kontrolliertes Absterben der Zellen. Dies geschieht entweder extrinsisch an der Zellmembran über sogenannte „Todesrezeptoren“ oder intrinsisch durch intrazelluläre

Alarmsignale wie bspw. DNA-Schäden. In einer Kettenreaktion werden unterschiedliche Caspasen aktiviert, die intrazelluläre Proteine spalten, was wiederum zur Aktivierung von Endonukleasen führt. Diese Nukleasen spalten die nukleäre DNA zwischen den Histonen, was letztlich zum Tod der Zelle führt (41).

Durch bereits beschriebene Loss-of-Function-Mutationen in Schlüsselgenen wie TP53 gelingt es Tumorzellen, eine Apoptose-Resistenz erwerben. Auch direkte genetische Veränderungen der Caspasen oder die Überexpression von Apoptose-hemmenden Signalmolekülen wie den Transkriptionsfaktor NF κ B sind Wege des Tumors, dem Zelltod zu entgehen. Trotz allem sind erworbene Resistenzen als nicht absolut zu sehen, denn die Wirkungsweise vieler Chemotherapeutika und Bestrahlungsversuche beruht auf einer Induktion der Apoptose, und in vielen Fällen sprechen Tumorzellen trotzdem darauf an (20).

2.1.4.3.6 Genetische Instabilität

Die letzte abnorme Eigenschaft niedriggradiger Gliome ist die genetische Instabilität, was bedeutet, dass sich diese ursprünglich benignen Tumore im Laufe der Zeit fast immer zu malignen Tumoren differenzieren (*maligne Transformation*) (26).

Zusammenfassend stellt das Identifizieren charakteristischer Genveränderungen der Glioblastomzellen die Grundlage des biologischen Verständnisses und einen wichtigen Schritt in Richtung einer personalisierten Gliomtherapie dar. Zum jetzigen Zeitpunkt sind viele molekulare Prozesse weitgehend unverstanden, sodass eine große Nachfrage an weiteren Studien zum besseren Verständnis der Pathogenese und der Wunsch nach Verbesserung der Behandlungsoptionen herrscht.

2.1.5 Klinische Präsentation

Der Großteil der Patient:innen wird mit kurzer klinischer Anamnese erstvorstellig. In bis 50% der Fälle ist das Leitsymptom ein prompt einsetzender, starker, einseitiger, unspezifischer Kopfschmerz, doch die Symptome sind in Abhängigkeit des Befalls der anatomischen Hirnregion sehr variabel. Auch

tumorinduzierte Nekrosen gesunden Hirngewebes können auf diese Art symptomatisch werden (6). Ca. 20% der Patient:innen entwickeln zunächst sensomotorische Ausfälle im Sinne von Sensibilitätsstörungen oder Hemiparesen durch den Befall des kontralateralen parietalen oder frontalen Kortex (11). In ca. 5% sind die Sprachzentren betroffen (diese befinden sich meist in der linken, d.h. der dominanten Hemisphäre), woraufhin die Patient:innen durch Aphasien symptomatisch werden (11). Eine motorisch betonte Aphasie (*Broca-Aphasie*) entsteht bei Läsionen des *Broca*-Sprachzentrums im Gyrus frontalis inferior, während eine sensorisch betonte *Wernicke-Aphasie* mit reduziertem Sprachverständnis vorliegt, wenn das *Wernicke*-Sprachzentrum im Gyrus temporalis superior betroffen ist (42). Sehstörungen im Sinne von Gesichtsfeldeinschränkungen sind bei Befall eines occipitalen Lobus möglich, wohingegen Persönlichkeitsveränderungen und Konzentrationsstörungen durch eine Schädigung der frontotemporalen Lobi verursacht werden. Der neurokognitive Status ist bestenfalls mittels standardisierter Tests wie dem MoCA (Montreal Cognitive Assessment) oder des Mini-Mental-Status-Tests (MMSE) zu erheben. Sehr ausgedehnte Tumore können sich durch Inkontinenz und Gangunsicherheit bemerkbar machen (43). 24-68% der Patient:innen erleiden initial einen symptomatischen epileptischen Anfall, der sowohl einfach-fokal, komplex-fokal oder generalisiert ablaufen kann (6, 11). Dies ist in der Regel mit einer günstigeren Prognose assoziiert, da die Erstdiagnose früher gestellt wird und der Tumor demzufolge besser operativ zugänglich ist. Tritt initial kein epileptischer Anfall auf, geschieht dies im Krankheitsverlauf bei 19-38% der Patient:innen (11).

Im Verlauf steigt der intrakranielle Druck durch die zunehmend raumfordernde Wirkung der Neoplasie und des perifokalen Ödems. Die Volumenzunahme führt zu einem chronisch erhöhten Hirndruck der Patient:innen, welcher sich meist in dumpfen Kopfschmerzen äußert. Diese treten typischerweise nachts oder in den frühen Morgenstunden auf und können sich tagsüber spontan bessern (11). Als klinische Hirndruckzeichen treten in manchen Fällen zusätzlich Schwindel, Übelkeit bzw. morgendliches, schwallartiges Nüchternerebrechen oder eine Stauungspapille mit Sehstörungen auf- dies ist dank frühzeitiger Bildgebung heutzutage rar (6, 29).

Das Glioblastom weist einen ausgeprägten Trophismus zum Hirngewebe auf, sodass eine Metastasierung als Rarität gilt (11).

Differentialdiagnostisch müssen vor allem zerebrovaskuläre Ereignisse, Hirnabszesse, ZNS-Lymphome, Metastasen, psychiatrische Störungen sowie die Multiple Sklerose und andere entzündliche ZNS-Erkrankungen ausgeschlossen werden (11, 43).

2.1.6 Diagnostik bei Erstdiagnose

2.1.6.1 Bildgebende Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf ein Glioblastom ist eine native und kontrastmittelgestützte Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie in T1 sowie in T2/FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) Wichtung indiziert. Durch Aufnahmen in mindestens zwei Ebenen und einer Schichtdicke $\leq 5\text{mm}$ lassen sich die Ausmaße des Tumors und des perifokalen Ödems in drei Ebenen feststellen (28, 44). Nach Kontrastmittelgabe (i.d.R. Gadolinium) imponiert das Glioblastom der Entzündungsreaktion entsprechend in T1-Wichtung iso-/hypointens als unregelmäßige, inhomogene Masse. Die dabei typische randständige girlandenförmige Kontrastmittelaufnahme entspricht der Hyperpermeabilität der Blut-Hirn-Schranke (10, 45). In der FLAIR-Sequenz erkennt man hypointense, nekrotische Tumorareale sowie angrenzend ein ausgedehntes hyperintenses Hirnparenchym. Ein perifokales Begleitödem und Tumore, die kein Kontrastmittel anreichern (fast 10% (45)), werden am Besten durch FLAIR-Aufnahmen detektiert (11).

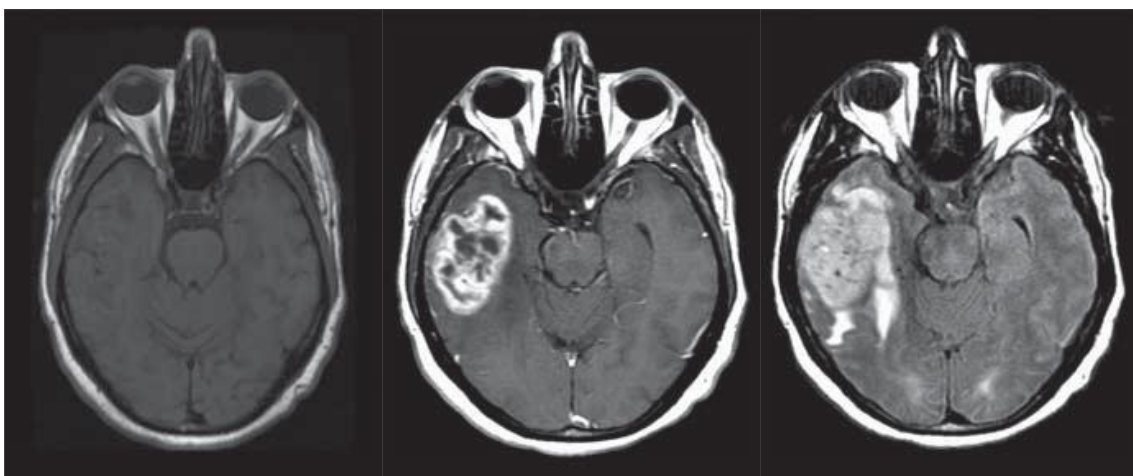


Abbildung 2: MRT-Aufnahmen eines rechtstemporal gelegenen Glioblastoms
Links: Axiale, native T1-gewichtete MRT-Aufnahme: Rechts temporal unscharf begrenzte

temporale Raumforderung.

Mitte: Axiale, T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit Gadolinium: Inhomogene, „girlandenförmige“ Kontrastmittelaufnahme (hyperintens) entlang zystisch/nekrotischer Strukturen (hypointens).

Rechts: Die FLAIR-Sequenz zeigt hyperintenses Parenchym außerhalb der Kontrastmittelanreicherung perifokal, vereinbar mit einem Begleitödem.

Quelle: Omuro et. al. *Glioblastoma and other malignant Gliomas.*(43)

Dank der technischen Entwicklungen der letzten Jahre im Bereich der Schnittbildgebung stehen viele weitere radiologische Verfahren wie die DWI-Sequenz (*diffusion-weighted-imaging*), die Perfusions-MRT (*Magnetresonanzperfusionsbildgebung*) oder die Magnetresonanzspektroskopie (*MRS*) zur Verfügung, welche einen besonderen Fokus auf Tumorbiologie, Metabolismus, Hämodynamik und Diffusion ermöglichen. Darüber hinaus stellen sie einen theoretisch vielversprechenden Ansatz zur Differenzierung von Metastasen und Strahlennekrosen nach Radiotherapie, der „Pseudoprogression“, dar (11, 45, 46).

Nuklearmedizinische Verfahren wie PET (*Positronenemissionstomographie*) und SPECT (*Einzelphotonen-Emissions-Tomographie*) nutzen radioaktive Stoffe (sog. *Tracer*) zur Untersuchung metabolisch aktiver Bereiche des Tumors. Dadurch können Rückschlüsse auf Ausdehnung, proliferative Aktivität und die exakte Lokalisation bei Verdacht auf Beteiligung eloquenter Areale bestimmt werden (45). Auch dieses Wissen kann hilfreich für die Unterscheidung zwischen einem malignen Prozess und einer Strahlennekrose sein, welches ein häufiges Problem darstellt und die Gefahr der Übertherapie birgt. Diagnostische Anwendung finden diese Verfahren vor allem im Vorfeld von stereotaktischen Biopsien (11, 47).

Jedoch variiert die Aussagekraft der MRT-Befunde je nach Präsentation des Glioblastoms (28), weswegen eine endgültige Diagnose bis dato nur histologisch erfolgen kann.

2.1.6.2 Weitere Diagnostik

Bei bildgebend begründetem Verdacht auf einen malignen Hirntumor sollte immer eine histologische Sicherung mittels intraoperativer Gewebeprobeentnahme oder, falls primär inoperabel, stereotaktischer Biopsie erfolgen. Bei unklarem radiologischen Befund ist zur differenzialdiagnostischen Abklärung eine Liquorpunktion empfohlen; somit können entzündliche Prozesse und Hirnabszesse, Metastasen oder Hirntumore anderen Ursprungs wie

beispielsweise primär zerebrale Lymphome ausgeschlossen werden (28). Ein EEG zur Evaluierung der Krampfbereitschaft im Ausgangsstatus sowie eine neuropsychologische Untersuchung sollten ebenfalls durchgeführt werden.

2.1.7 Leitliniengerechte Therapie

Die Therapie des Glioblastoms stellt aufgrund seiner Lokalisation und seiner Heterogenität eine immense Herausforderung dar (48). Trotz vieler internationaler Studienarbeiten bleibt die Prognose infaust und letztlich verstehen sich alle Therapieansätze als palliativ (10). Jedoch können durch die Therapie moderate Verbesserungen hinsichtlich Lebenszeit und Lebensqualität im Krankheitsverlauf erzielt werden.

Die Behandlung von Glioblastompatient:innen umfasst nicht nur die Anti-Tumor-Therapie, sondern auch supportive Maßnahmen im Sinne einer symptomatischen Behandlung. Ein Großteil der initialen klinischen Beschwerden lässt sich auf die raumfordernde Wirkung des perifokalen Ödems zurückführen. Demnach wird in den Leitlinien eine präoperative, antiödematöse Behandlung mit Steroiden empfohlen. Hierfür eignet sich Dexamethason von initial 12-16mg/d aufgrund seiner geringen mineralocorticoiden Wirkung. Die Therapie kann dosisreduziert auch postoperativ in Abwägung von steroidbedingter Langzeitschäden zu Symptomstatus fortgeführt werden. Bei Patient:innen mit symptomatischen epileptischen Anfällen wird eine prä- und perioperative antikonvulsive Prophylaxe empfohlen; der Mehrwert einer Primärprophylaxe konnte nicht gezeigt werden. Hierbei empfiehlt sich Levetiracetam aufgrund seiner guten oralen Bioverfügbarkeit und seinem geringen Nebenwirkungsprofil (28, 43).

Aufgrund der komplexen zyto- und molekulargenetischen Unterschiede der Glioblastom-Tumorzellen ist evident, dass eine generalisierte Standardtherapie langfristig wenig zielführend sein kann. Nichtsdestotrotz gibt es bis dato keine überlegenen individuellen therapeutischen Möglichkeiten, da jegliche Therapien anhand patientenspezifischer molekularer Marker noch in den Kinderschuhen steckt. Solche Therapieerfolge werden aktuell nur im Rahmen klinischer Studien validiert (47-49).

Demzufolge wird im Folgenden die leitliniengerechte Standardtherapie erläutert.

2.1.7.1 Operative Resektion versus Biopsie

Bei klinischem bzw. bildmorphologischem Verdacht auf ein Glioblastom sollten Patient:innen zeitnah neurochirurgisch vorstellig werden. Je nach Lokalisation und Ausmaß des Tumors ist primär eine maximal mögliche mikrochirurgische Resektion zur Reduktion der raumfordernden Wirkung empfohlen. Bei ungünstiger Lage des Tumors in sensiblen Arealen (eloquenter Cortex, Hirnstamm, Basalganglien) oder multifokaler Ausbreitung wird leitliniengerecht eine stereotaktische Biopsie favorisiert. Die histologische Sicherung zur definitiven Diagnosestellung ist obligat. Im Allgemeinen sollte, sofern irgend möglich, eine komplette operative Resektion (*CRET, Complete microsurgical resection of contrast-enhancing tumor*) angestrebt werden (11, 50). Mehrere Studien konnten nachweisen, dass sich eine makroskopisch komplette Resektion (R1) der Tumormasse prognostisch günstig auf das Gesamtüberleben der Patient:innen auswirkt (47, 51, 52). Die aktuellen EANO Leitlinien betonen allerdings, dass eine Resektion großen Ausmaßes nicht mit einem erhöhten Risiko für neu auftretende neurologische Schäden – insbesondere solche, welche Unabhängigkeit und Lebensqualität der Patient:innen einschränken würden – oder anderweitige Folgekomplikationen einhergehen sollten (14).

Wie eingangs beschrieben, wächst das Glioblastom sehr infiltrativ; eine mikroskopische (R0-) Resektion ist demnach nicht möglich und das (Wieder-) Auftreten von Tumorrezidiven unvermeidlich (53).

Brown et al. zeigten in einer Metaanalyse von 2016, dass das Durchführen einer maximal möglichen Resektion mit einem geringeren Mortalitätsrisiko nach einem bzw. zwei Jahren – verglichen mit einer Teilresektion – einhergeht. Dasselbe gilt für Patient:innen, bei denen im Zuge der Symptomkontrolle lediglich eine Teilresektion der Tumormasse durchgeführt werden konnte; auch hier zeigte sich ein verlängertes Gesamtüberleben verglichen mit einer primären stereotaktischen Biopsie (54).

2.1.7.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Das postoperative Standard-Behandlungskonzept maligner Gliome ist unter dem Namen „*STUPP-Protokoll*“ bekannt (*Abbildung 3*). Darunter versteht sich eine lokale Radiotherapie kombiniert mit einer Chemotherapie mittels des DNA-

Alkylans *Temozolomid* (syn. *TMZ*) zur Zerstörung verbliebener Tumorzellen (55). Die Strahlendosis beträgt bei den meisten Patient:innen 60 Gy, aufgeteilt auf 1,8-2,0 Gy pro Einzeldosis. Valide Daten für einen erhöhten Nutzen von Dosen >60 Gy existieren nicht (14). Darüber hinaus erhalten die Patient:innen eine konkomitante und im Verlauf konsolidierende Gabe von Temozolomid. Dies erbrachte in der Studie von Stupp et al. einen durchschnittlichen Überlebensvorteil von 12 Monaten auf 15 Monate und eine erhöhte 2-Jahres-Überlebensrate von 10% auf 27% verglichen mit der alleinigen Strahlentherapie (55).



Abbildung 3: Schematischer Verlauf des STUPP-Protokolls. Erstpublikation 2005 durch Stupp et al. (55).

Dies gilt vor allem für Patient:innen <70 Jahren und KPS ≥ 70 jeglichen MGMT-Status sowie für Patient:innen >70 Jahren mit nachgewiesenem methylierten MGMT-Promotor. Die kombinierte Radiochemotherapie dauert im Durchschnitt sechs Wochen, danach wird eine vierwöchige Therapiepause zur Regeneration des vitalen Gewebes und des Knochenmarks angestrebt, um anschließend mit der bis zu sechsmonatigen alleinigen TMZ-Konsolidierungstherapie mit 150-200mg/kg fortzufahren (6 Zyklen à 5 Gaben pro 28 Tage).

Bei Patient:innen höheren Alters (>70 Jahre) ist der MGMT-Status relevant für das Therapieentscheiden: bei methyliertem MGMT Promotor kann sowohl die kombinierte Radiochemotherapie als auch – bei Kontraindikationen gegen eine Strahlentherapie – eine alleinige TMZ-Therapie 150-200mg/m² postoperativ angeboten werden. Ist der MGMT-Promotor-Status unmethyliert, wird eine monotherapeutische Standard-Strahlentherapie mit 60 Gy über 6 Wochen empfohlen. Alternativ kann eine hypofraktionierte (verkürzte Gesamtdauer der Strahlentherapie bei gleichzeitig etwas höherer Dosis pro Sitzung und niedrigerer Gesamtdosis) Radiotherapie durchgeführt werden, um die gesamte Bestrahlungsperiode zu verkürzen und die Belastung der täglichen Anreise zu

reduzieren. Die Strahlendosis beträgt hierbei i. A. 40 Gy à 15 Einzeldosen (28, 47). Bei Patient:innen mit KPS <50 oder anderweitigen Kontraindikationen für eine Therapie ist eine rein palliative Versorgung empfohlen (14).

Die große diagnostische Herausforderung der bildgebenden Kontrollen ist die Differenzierung eines tatsächlichen Rezidivs von einer strahlentherapeutisch induzierten Pseudoprogression. Ein sehr schnelles bildgebendes Wachstum der kontrastmittelaufnehmenden Läsion nach Radiotherapie, vor allem bei MGMT-methylierten Glioblastomen, ist kritisch zu betrachten (43). Häufig verbirgt sich dahinter kein echtes Tumorwachstum, sondern vielmehr eine lokale Reaktion des perifokalen Gewebes auf die Bestrahlung im Sinne eines inflammatorischen Zytokineinstroms mit gesteigerter Gefäßpermeabilität. Dies ist im Allgemeinen als Strahlennekrose bekannt und wird als *Pseudoprogression* bezeichnet. Im Unterschied zur echten Tumorprogression geht die Pseudoprogression meist ohne klinische Symptome einher. Für eine bildgebend sichere Abgrenzung zu echtem Tumorwachstum werden aktuell engmaschige MRT-Kontrollen bzw. ein PET-CT empfohlen (46, 56). Dies ist immens wichtig, um einen vorzeitigen Therapieabbruch bei fälschlicherweise angenommenem Versagen zu verhindern.

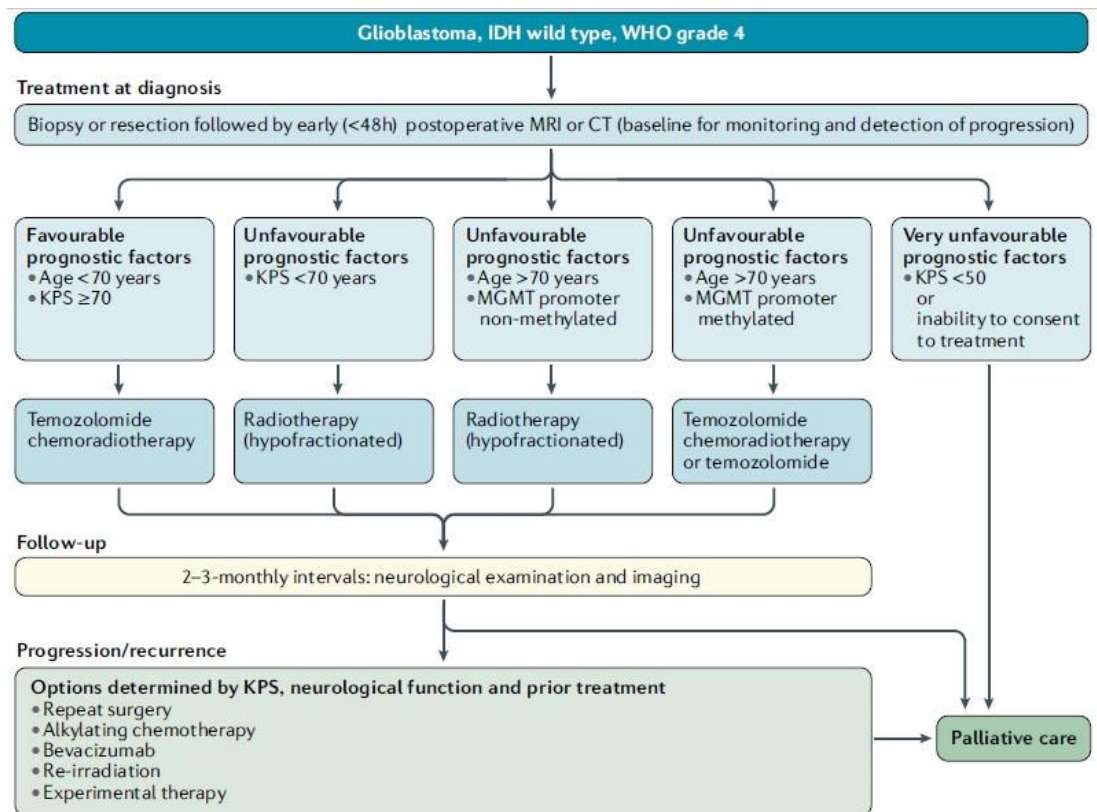


Abbildung 4: Therapeutischer Algorithmus bei IDH-Wildtyp WHO Grad IV Glioblastom.
Aus EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse glioma of adulthood. (14)

2.1.7.3 Tumortherapiefelder

Tumortherapiefelder (*Tumor Treating Fields, TTFields*) sind eine relativ neue Therapiemöglichkeit und momentan beim neu diagnostizierten und rezidierten Glioblastom zugelassen. Sie nutzen die Anwendung elektrischer Wechselfelder mittlerer Frequenz (ungefähr 200kHz), um die Bildung des Spindelapparats der Tumorzellen zu inhibieren und dadurch die Metaphase der Mitose zu hemmen. Um dieses elektrische Feld erzeugen zu können, werden sogenannte *Transducer Arrays* auf die rasierte Kopfhaut der Patient:innen geklebt. Der Effekt dieser Tumortherapiefelder wurde in einer randomisierten, groß angelegten Phase III Studie nachgewiesen: Zwei Patient:innenkohorten mit gesichertem Glioblastom erhielten im Anschluss an die initiale Radiochemotherapie Temozolomid als Erhaltungstherapie, eine Kohorte erhielt zusätzlich >18h eine TTF-Therapie. In der Kombinationsgruppe konnte ein verlängertes PFS (6,7 Monate vs. 4 Monate) und ein verlängertes Gesamtüberleben (20,9 Monate vs. 16,0 Monate), verglichen mit der Standardtherapie, nachgewiesen werden – unabhängig von Geschlecht, Alter, KPS, MGMT-Status oder Resektionsausmaß (57). Auch auf die Lebensqualität

wirkte es sich trotz der umständlichen Anwendung, gemessen an der langen täglichen Tragedauer von ca. 18 Stunden, positiv aus; wichtig war dabei, eine hohe Compliance der Patient:innen aufrechtzuerhalten. Das Spektrum an auftretenden Nebenwirkungen zeigte sich in der TTFields-Gruppe verringert – beschrieben wurden insbesondere Hautirritationen im Bereich der Transducer Arrays – sodass insgesamt von einer sicheren Anwendung ausgegangen werden kann (58, 59).

2.1.7.4 Antiangiogene Therapien

Der Grundgedanke der antiangiogenen Tumorthherapie besteht darin, Tumorgefäße am Wachstum zu hindern und den Tumor durch mangelnde Nährstoffversorgung „auszuhungern“. Die Wirkungsweise solcher Therapien beruht überwiegend auf der Blockade der VEGF Signalkaskade durch zwei grundsätzliche Wege: Mittels spezifischer monoklonaler Antikörper oder durch niedermolekulare TKIs (*small molecules tyrosin kinase inhibitors*). Antikörper haben den Vorteil, dass sie relativ spezifisch wirken und durch ihre lange Halbwertszeit in größeren Abständen verabreicht werden können. Sie sind jedoch teuer in Herstellung (und Anschaffung) und müssen intravenös appliziert werden (34). Der am Häufigsten eingesetzte Antikörper gegen VEGF ist *Bevacizumab*; auf seine genaue Wirkungsweise wird im Abschnitt „*Antiangiogene Therapie mit Bevacizumab*“ detailliert eingegangen.

Im Gegensatz dazu ist bei den TKIs eine orale Gabe möglich. Sie wirken nicht spezifisch auf einen einzelnen Rezeptor, sodass zwar einerseits die Hemmung mehrerer Signalwege möglich ist, andererseits dies aber mit einem generell erhöhten Auftreten unspezifischer Nebenwirkungen und einer höheren Toxizität einhergeht (34).

2.1.7.5 Zielgerichtete Tumorthérapien und Immuntherapien

Trotz multimodaler und innovativer Therapiekonzepte ist die Prognose des Glioblastoms sehr schlecht und seine Resistenzmechanismen enorm. Demnach werden große Hoffnungen in die Entwicklung gezielter Tumor-Therapien (*targeted therapies*) und Immuntherapien gesetzt. Im Gegensatz zur klassischen Chemotherapie greifen diese Arzneistoffe durch das Ausnutzen zytologischer Besonderheiten spezifisch in biologische Prozesse des Tumors

ein. Das Prinzip der Antikörpertherapie als gezielte Tumor-Immuntherapie fällt in den Bereich beider Therapieformen. Technische Verbesserungen im Bereich der Genomsequenzierung (*Next Generation Sequencing, NGS*) ermöglichen ein besseres Verständnis der Tumorbiologie, wenngleich der klinische Nutzen für Patient:innen nach wie vor ausbleibt. Dies ist vor allem der Tatsache geschuldet, dass enorm viele genomische Mutationen in Gliomen bekannt sind und diese in zahllosen Kombinationen auftreten können. Blumenthal et. al. beschreiben 241 Veränderungen in 62 verschiedenen Genen bei insgesamt 43 Patient:innen mit malignen Gliomen, wobei pro Patient:in durchschnittlich 4,5 Veränderungen objektiviert wurden (Spannbreite 1-23) (60). Die häufigste gefundene Veränderung war EGFR [17 (40 %)].

Molekulare, zielgerichtete Therapien werden nicht nur bei Glioblastomerkrankungen, sondern bei vielen weiteren Tumorentitäten angewandt. Meist werden niedermolekulare Verbindungen (*small molecules*) genutzt, um gezielt pathologisch hochregulierte Wachstumskaskaden (siehe *Überexpression von Wachstumsfaktoren*) zu blockieren. In diesen Kaskaden spielen Rezeptor-Tyrosinkinasen (*RTKs*) als Enzyme der extrazellulären Signaltransduktion die Hauptrolle. Mit *small molecule inhibitors* (z.B. *Gefitinib*, welches an der RTK EGFR wirkt, oder *Sunitinib/Sorafenib* gegen PDGFR) oder monoklonalen Antikörpern gegen Wachstumsfaktoren des Tumors und deren Rezeptoren (z.B. *Cetuximab* gegen EGFR oder *Bevacizumab* gegen VEGF) soll eine Hemmung der Signaltransduktion induziert werden. Polivka et al. beschreiben diese seit Jahren laufenden Studien, bisher zeigte sich allerdings kein Therapieansatz der Standardtherapie überlegen. Verkomplizierend kommt hinzu, dass Tumorzellen selten auf einen einzigen Signalweg angewiesen sind, sodass das Blockieren einzelner Checkpoint-Mechanismen nicht ausreichend wirksam ist (61).

Unter einer Immuntherapie bei hirneigenen Tumoren wird das Prinzip verstanden, durch gezielte Stimulation des Immunsystems der Patient:innen gegen tumorassoziierte bzw. tumorspezifische Antigene (TAA bzw. TSA) eine Zerstörung der Tumorzellen zu erreichen. Diese Antigene werden nur oder zumindest vermehrt von Tumorzellen präsentiert und können als (einigermaßen) spezifisch angesehen werden. Die Spezifität einer Therapie korreliert immer direkt mit den zu erwartenden Nebenwirkungsraten und ist

daher klinisch sehr relevant. TSAs haben den Vorteil, dass sie nur auf Glioblastomzellen exprimiert werden, was eine tumorspezifische Immunantwort bei geringer Gefahr einer Kreuzreaktion ermöglicht. Der Prototyp eines solchen TSAs ist das EGFRvIII Antigen, welches bei ca. 30% der GBM-Zellen präsentiert wird. Der von der FDA zugelassene Impfstoff gegen das EGFRvIII-Peptid *Rindopepimut* wurde in zahlreichen Phase I-III Studien getestet, scheiterte allerdings in einer multizentrischen Phase III Studie und konnte keinen Überlebensvorteil nachweisen (62-64).

Im Gegensatz dazu sind TAAs körpereigene Antigene, die auf verschiedensten Gewebszellen vorkommen und vermehrt auf Tumorzellen exprimiert werden. Demzufolge ist bei einer Immunisierung gegen TAAs von einer geringeren Immunantwort aufgrund einer gewissen Immuntoleranz auszugehen. Gleichzeitig verringert sich das Risiko einer Autoimmunreaktion. Ein Beispiel hierfür wäre die Immunisierung mit *SL-701*, einem synthetisch hergestellten Multipeptid aus Survivin, Interleukin-13 Rezeptor alpha2 (*IL-13 α 2*) und Ephrin A2 (*EphA2*).

Nach der Injektion werden die Peptide über dendritische Zellen präsentiert und idealerweise durch zytotoxische T-Zellen als körperfremd erkannt. Dies wird als Reiz zur Zerstörung der Tumorzelle verstanden (62).

Viele Substanzen und Kombinationen werden momentan in klinischen Phasen getestet, der überwiegende Anteil konnte allerdings keine überzeugenden therapeutischen Erfolge hinsichtlich verbesserter PFS/OS-Raten – verglichen mit der Standardtherapie – verzeichnen. Einerseits ist die heterogene Genetik ein großes Hindernis: Es zeichnet sich an den bisher negativen Studienergebnissen ab, dass die Diagnose „Glioblastom“ unbedingt genauer differenziert werden muss und es sinnvoll ist, Patient:innen anhand ihres molekularen Profils für bestimmte Therapien vorab zu selektieren (11). Andererseits ist die hohe Mutationsrate der Glioblastomzellen problematisch: Dadurch adaptieren Tumorzellen sehr schnell und können sich der Immunantwort des Immunsystems bzw. den Immuntherapien entziehen. Nicht zu vergessen sei, dass die Herstellung solcher individueller, tumor-spezifischer Antigentherapien sehr aufwändig und kostenintensiv ist und das Risiko eines Auftretens von Zweit -Autoimmunerkrankungen erhöht (61).

2.1.8 Verlaufskontrolle und Tumor-Nachsorge

Das Tumor-Nachsorgeschema erfolgt angepasst an das Rezidiv-Risiko. Innerhalb 48 Stunden postoperativ wird ein natives und kontrastmittelgestütztes MRT zur Evaluierung des Ausmaßes der Resektion empfohlen. Anschließend sind dreimonatliche Follow-Up-Untersuchungen üblich, welche nebst Anamneseerhebung eine allgemeine klinische und speziell neurologische Untersuchung sowie eine MRT-Schädel-Aufnahme beinhalten. Bei begründetem Verdacht auf ein Rezidiv (z.B. bei neu aufgetretener Symptomatik) kann bereits nach 4-6 Wochen eine erneute Bildgebung erfolgen. Problematischerweise treten die bereits angesprochenen Phänomene der Pseudoprogression bzw. Pseudoresponse vor allem in diesem Zeitraum, also innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapie, auf und verkomplizieren die Diagnostik der Verlaufskontrollen. Daher ist die kritische Befundung solcher Bilder und gegebenenfalls das Hinzuziehen weiterer Techniken wie diffusionsgewichtete MRT oder PET-CT indiziert (47).

2.1.9 Therapien in der Rezidivsituation

Trotz verschiedenster Therapieansätze erleiden nahezu alle Patient:innen ein Rezidiv (65). Generell können die Optionen einer Re-Operation, einer erneuten Chemotherapie (Re-Challenge mit TMZ oder Substanzwechsel), die Therapie mit Angiogenesehemmern wie Bevacizumab, eine Re-Bestrahlung oder experimentelle Therapieansätze mit den Patient:innen besprochen werden (47, 66). Die Datenlage für den Nutzen jeglicher Zweitlinientherapie ist ausgesprochen spärlich und findet sich deswegen bislang nicht in den Leitlinien; im Moment muss diese Entscheidung individuell an den Zustand der Patient:innen und das molekulare Profil (insbesondere die MGMT-Methylierung) angepasst werden.

2.1.9.1 Re-Operation

Momentan fehlen randomisierte, kontrollierte klinische Studien, die den Nutzen einer erneuten Operation zweifelsfrei bestätigen. Jedoch zeigen die Ergebnisse des DIRECTOR-Trails ein verlängertes PRS (*Post-Recurrence-Survival*, Überlebensdauer nach Progress) von 6,9 Monate auf durchschnittlich 12,9 Monate bei Patient:innen nach kompletter Resektion in der Rezidivsituation

(67). Diese Option ist für durchschnittlich 20-30% der Patient:innen möglich, insbesondere wenn es sich um ein umschriebenes Tumorrezidiv handelt, welches mindestens 6 Monate nach der initialen Resektion auftritt (14).

Generell sollte sich auch einer makroskopisch kompletten Resektion immer eine Systemtherapie anschließen, denn infiltrativ wachsende, nur mikroskopisch sichtbare Tumorzellen verbleiben sonst am Resektionsrand und führen zu einem verfrühten Auftreten eines Progresses (68).

2.1.9.2 Radiotherapie

Vergleichende Studien mit alternativen Second-Line-Therapien sind rar und standardisierte Prozesse bisher nicht etabliert, sodass das Vorgehen i.d.R. individuell entschieden wird. Eine erneute Bestrahlung bei Patient:innen mit Rezidiv-Glioblastom ist unter Abwägung der Größe des zu bestrahlenden Areals, der anzuwendenden Dosis und des erwarteten toxischen Nebenwirkungsprofils zu diskutieren (66, 69). Lediglich bei älteren Patient:innen (i. A. ≥ 70 Jahren) mit methyliertem MGMT Promotor, bei welchen sich eine Strahlentherapie als keine initiale Therapieoption zeigte, ist ein Rezidiv eine definitive Indikation zur Bestrahlung (47).

2.1.9.3 Pharmakotherapie

Bis dato werden die meisten Patient:innen auch im Rezidiv mit einer Mono-Chemotherapie behandelt. Einigermaßen verträgliche Optionen sind hierbei alkylierende Nitrosoharnstoffe wie *Lomustin (CCNU)*, *Carmustin (BCNU)* oder *Fotemustin*, eine erneute Temozolomid-Therapie als „Re-Challenge“ oder, wie in der vorliegenden Studie geschehen, Bevacizumab als Angiogenesehemmer (47). Nitrosoharnstoffe sind lipophile Zytostatika, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden und in den Zellkern der Tumorzelle eindringen können. Durch ihre DNA-alkylierende Wirkung hemmen sie die weitere Zellteilung und verhindern gleichzeitig ihre Reparatur. Früher wurden Nitrosoharnstoffe regelhaft zur Behandlung von Glioblastomen eingesetzt, bis 1999 Temozolomid wegen seines günstigeren Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils zugelassen wurde. Seit 2005 ist es als Erstlinientherapie in den Leitlinien etabliert und verdrängte die Nitrosoharnstoffe in die zweite Reihe (70).

Problematische Nebenwirkungen sind die Leber- und Nierentoxizität sowie die Myelosuppression. Es kommt fast immer zu deutlichen Blutbildungsstörungen mit Thrombozyto- und Leukozytopenien (meist mit einigen Wochen Verspätung), weshalb eine wöchentliche laborchemische Überwachung des Blutbildes unter laufender Therapie indiziert ist.

Günstig für eine TMZ-Re-Challenge ist ein methylierter MGMT-Promotor und ein vorausgegangenes positives Ansprechen auf die Erstlinientherapie (71).

Auf die Therapie mit Angiogenesehemmern wie Bevacizumab wird im Abschnitt „*Antiangiogene Therapie mit Bevacizumab*“ ausführlich eingegangen.

Eine Kombination verschiedener Zytostatika brachte bisher keinen Erfolg in klinischen Studien und wird wegen der erhöhten Nebenwirkungslast im Allgemeinen nicht empfohlen (70).

2.1.9.4 Experimentelle Optionen

Der mangelnde Erfolg bewährter Therapiekonzepte im klinischen Alltag erfordert die Suche nach weiteren Möglichkeiten. Wick et al. empfehlen aktuell die Teilnahme an experimentellen Studien, vor allem, wenn die Patient:innen eine prognostisch günstige Ausgangslage aufweisen (z.B. hoher KPS) (59).

Immuntherapien wie Checkpoint-Blockaden haben in der Vergangenheit bei anderen soliden Tumoren durchschlagende Erfolge verzeichnen können; demzufolge besteht in diesem Bereich auch für die Glioblastomtherapie großes Interesse. Bisher ist es in verschiedenen Studien zur Add-On-Therapie mittels eines Checkpoint-Inhibitors nicht gelungen, einen Überlebensvorteil nachzuweisen (72). Die 2017 veröffentlichten Ergebnisse des *CheckMate143* Trials, welcher als Phase-III-Studie die Wirksamkeit von *Nivolumab* (PD-1-Rezeptor-Antikörper) als Checkpoint-Inhibitor beim Glioblastomrezidiv untersuchte, konnten ebenfalls keine erhöhte Wirksamkeit gegenüber Bevacizumab im Rezidiv nachweisen (73).

Die onkolytische Virotherapie ist ein weiteres momentan stark erforschtes Gebiet. Hierunter versteht man die gentechnische Veränderung von Viren bzw. viraler Vektoren, um an einzelne Tumorzellen spezifisch zu binden und durch intrazelluläres Wachstum eine Onkolyse zu provozieren. Zusätzlich wird dadurch die Präsentation spezifischer Tumor-Antigene befeuert. Die viralen Vektoren können direkt in die Tumormasse bzw. in die Resektionshöhle injiziert

werden, um die Blut-Hirn-Schranke zu umgehen und eine höhere Viruskonzentration zu erreichen. Eine Phase-1-Studie untersuchte in zwei Studienarmen bereits 2014 die Wirksamkeit von *DNX-2401* (ehemals *DELTA-24-RGD*), wobei in Gruppe B der Tumor post injektionem reseziert wurde, in Gruppe A nicht. In Gruppe A (n=25) konnte in 20% der Patient:innen ein OS >3 Jahren evaluiert werden. Die Analyse des Tumorgewebes aus Gruppe B zeigte, dass sich *DNX-2401* im Sinne einer virus-induzierten Onkolyse im Tumorgewebe ausbreitet. Immunhistochemisch konnte eine Tumordinfiltration von CD-8 und T-Zellen postinterventionell nachgewiesen werden (74). Die Dosis-Eskalations-Studie *Keynote-192* untersucht die Kombination von *DNX-2401* mit *Pembrolizumab*, einem monoklonalen Antikörper zur Immun-Checkpoint-Blockierung. Hierin wurde einmalig *DNX-2401* verabreicht und sieben Tage später 200mg *Pembrolizumab* im 3-wöchigen Rhythmus. Die Zwischenergebnisse suggerieren gute Wirksamkeit (bisher 100% 9-Monate-PFS) bei tolerablem Nebenwirkungsprofil (75).

In einzelnen Phase I/II Studien, vor allem als (neo-)adjuvante Option, konnte bereits eine Wirksamkeit der onkolytischen Virotherapie in Kombination mit etablierten Verfahren wie der Chemotherapie und vor allem der Immuntherapie verzeichnet werden; nun müssen die Ergebnisse in Phase III Studien validiert werden (72). Eine langfristige Remission wurde trotz verschiedenster Kombinationsmöglichkeiten in aller Regel nicht erzielt.

2.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

2.2.1 Aufbau und Funktion

Der *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ist ein wichtiger Wachstumsfaktor für die embryonale Vaskulo- und Neoangiogenese (76). Genau genommen ist er kein einzelnes Molekül, sondern gehört einer Familie strukturverwandter Signalmoleküle mit unterschiedlichen Eigenschaften an. Diese umfassen *VEGF-A* bis *VEGF-E* sowie *PlGF* (*Placental Growth Factor*) (77). In dieser Arbeit wird *VEGF-A* kurz als *VEGF* bezeichnet.

VEGF ist der bisher am Besten untersuchte Wachstumsfaktor und potentester Mediator der Angiogenese unter sowohl physiologischen als auch pathologischen Bedingungen. Durch alternatives Spleißen seines kodierenden

Gens können verschiedene Isoformen entstehen, wobei VEGF₁₆₅ den häufigsten Subtyp darstellt (78). Die Zahl entspricht dabei der Anzahl der Aminosäuren.

Mit höchster Affinität bindet VEGF an die Rezeptoren VEGFR1 (VEGF-Rezeptor1, *fms like tyrosine kinase, FLT-1*) und VEGFR2 (VEGF-Rezeptor2 bzw. *fetal liver kinase-1/kinase insert domain containing receptor, FLK-1/KDR*). Sie bestehen aus 7 Immunglobulin-ähnlichen Domänen auf der extrazellulären Seite, einer transmembranösen, einer juxtamembranösen und einer langen intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne (siehe Abbildung 5) (79). Der Ligandenbindung durch VEGF folgen die klassischen biochemischen Prozesse der RTKs: Durch Dimerisierung des Rezeptors wird die intrazelluläre Kinase aktiviert. Sie (auto-) phosphoryliert Rezeptor-Tyrosin-Reste und anschließend die Tyrosin-Reste intrazellulärer Signalmoleküle, sodass nachfolgende Kaskaden aktiviert werden (78).

Neben ihres physiologischen Vorkommens werden VEGF-Rezeptoren auch von soliden Tumoren – wie im Fall maligner Gliome – exprimiert. Anhand verschiedener Versuche an Knockout-Mäusen konnte beiden Rezeptoren eine unerlässliche Rolle für die physiologische Entwicklung von Blutgefäßen nachgewiesen werden. Dabei ist VEGFR2 ein starker Induktor für die Entstehung und Formierung von Gefäßen, wohingegen VEGFR1 eine eher wachstumsregulierende Rolle zukommt (78).

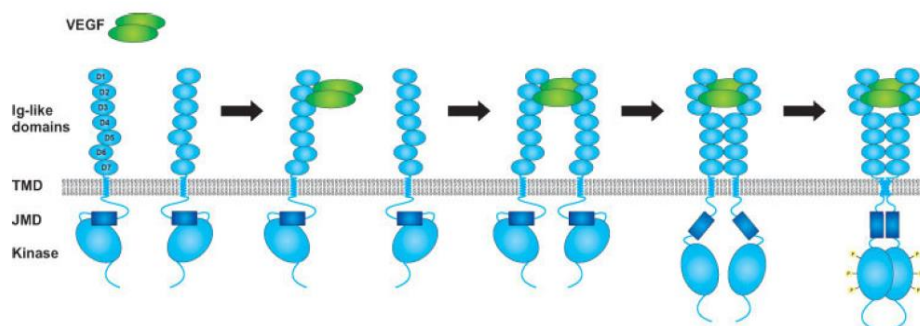


Abbildung 5: Aufbau und Aktivierungskaskade des VEGF-Rezeptors.

Durch Bindung von VEGF an die extrazelluläre Domäne kommt es zur Dimerisierung und zur intrazellulären Kinase-Aktivierung.

Quelle: Stuttfeld et al. *Structure and Function of VEGF Receptors* (79)

2.2.2 Wirkungsweise im Glioblastom

Ab einer TumorgroÙe von ca. 3 mm³ kann durch alleinige Diffusion keine ausreichende Nährstoffversorgung mehr gewährleistet werden. Der Tumor ist dann auf ein eigenes GefaÙbett angewiesen, um sein Wachstum weiter vorantreiben zu können. Zur Entwicklung dieser Blutversorgung vermitteln Wachstumsfaktoren wie VEGF durch Stimulation des vaskulären Endothels ein Einsprossen kapillärer GefaÙe in den Tumor. Dieser Prozess wird als *Neoangiogenese* bezeichnet (36, 80). Beim Glioblastom ist dies hauptsächlich im Bereich nekrotischer Tumorareale der Fall, denn die dort vorherrschenden hypoxischen Bedingungen sind ein starker Induktor für das Expressieren von VEGF (36, 81). Über die Bindung von VEGF an VEGFR2 induziert der Tumor das Proliferieren von Endothelzellen, welche durch gezielte Migration das Aussprossen neuer GefaÙe ermöglichen. Genauere Details können dem Abschnitt *Angiogenese der Tumorzellen* entnommen werden.

Es bestand die therapeutische Hoffnung, durch gezielte VEGF-Blockade einerseits das Einsprossen neuer GefaÙe zu hemmen und andererseits bereits bestehende TumorgefaÙe für Zytostatika besser zugänglich zu machen (34). Allerdings stellte sich die Tumorangiogenese als ein komplizierter, multifaktoriell gesteuerter Prozess heraus, der nicht allein von der VEGF-assoziierten Signalkaskade abhängt. Eine isolierte Blockade von VEGF in der Onkologie wird deshalb kontrovers diskutiert (36, 82).

Inzwischen ist bekannt, dass die Malignität eines Tumors auch von dessen Fähigkeit, eine Neoangiogenese zu induzieren, abhängt. Im Falle der Gliome korreliert das AusmaÙ der zu einem früher Zeitpunkt aktivierten Endothelzellen invers mit der Langzeitprognose (80).

2.2.3 Antiangiogene Therapie mit Bevacizumab

Da eine ausgeprägte (Mikro-) Vaskularisation ein wesentliches Charakteristikum des Glioblastoms darstellt, erscheint das Unterbrechen der Blutversorgung als logische therapeutische Konsequenz. Demzufolge wurde der humanisierte IgG1-Antikörper *Bevacizumab* (*Avastin*® der Firma Roche) entwickelt, welcher eine kompetitive Hemmung von VEGF-A bewirkt (11). Im Allgemeinen ist Bevacizumab in der Standarddosierung 10mg/kg

Körpergewicht alle 14 Tage gut verträglich. Die häufigste Komplikation ist das Entwickeln einer arteriellen Hypertonie; schwerwiegende Nebenwirkungen im Sinne von Wundheilungsstörungen, Blutungs- und thromboembolischen Ereignissen sowie Nephrotoxizität mit Proteinurie oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz sind aufgrund engmaschiger Kontrollen und ggf. raschem Wiederabsetzen inzwischen selten (83).

Die Effektivität von Bevacizumab in Mono- oder Kombinationstherapie beim neu diagnostizierten und rezidierten Glioblastom wurde in zahlreichen Studien untersucht (84-94). Im Jahre 2009 wurde Bevacizumab auf Basis der Ergebnisse der *BRAIN* Studie zur Rezidiv-Glioblastomtherapie in den USA und Kanada durch die *FDA (United States Food and Drug Administration)* zugelassen; bildgebend zeigte sich in der Studie ein sehr gutes Therapieansprechen und ein verlängertes progressionsfreies Intervall sowohl nach Bevacizumab-Monotherapie als auch nach Kombination mit Irinotecan (85).

In Europa erlangte Bevacizumab für die Glioblastomtherapie (mit Ausnahme von der Schweiz) keine Zulassung; die *EMA (European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur)* beanstandete das Studiendesign, worin der Bevacizumab-freie Kontrollarm fehle und die Aussagekraft hinsichtlich der Wirksamkeit dadurch unzureichend sei (70).

Kritischerweise sollte angemerkt werden, dass das Phänomen der Pseudoresponse als Folge der Strahlen- oder antiangiogenen Therapie beim Interpretieren der kontrastmittelaufnehmenden Tumervolumina von Friedman et al. 2009 nicht berücksichtigt wurde; heutzutage ist bekannt, dass das Diagnostizieren von Rezidiven nach Bevacizumab-Therapie auf konventionellen MRT-Aufnahmen oft erschwert ist, da sie durch die antiangiogene Therapie wenig bis kein Kontrastmittel mehr aufnehmen (95). Demnach ist das sehr gute Therapieansprechen in der *BRAIN*-Studie kritisch zu hinterfragen.

2.3 Aktueller Stand der Forschung

Die jüngst publizierten Ergebnisse der groß angelegten, randomisierten Phase III *EORTC26101* Studie zeigen keinen Überlebensvorteil für Patient:innen mit Bevacizumab und Lomustin verglichen mit Lomustin allein im Falle eines Glioblastomrezidivs (96). Das Studiendesign entstand auf Basis der Phase II

BELOB-Studie, welche 2014 das Gesamtüberleben im Rezidiv nach 9 Monaten maß: In Kombination von Bevacizumab und Lomustin waren es erfolgversprechende 59% gewesen, verglichen mit der Monotherapie von Lomustin (43%) oder Bevacizumab (38%) (89).

EORTC26101 konnte diesen Nutzen paradoxerweise nicht nachweisen; zwar erhöhte sich das PFS-Intervall in der Kombinationstherapie um 2,7 Monate, es spiegelte sich aber nicht in einem verlängerten Gesamtüberleben wider. Auch bei der dezidierten Analyse von Steroidbedarf, gesundheitsbezogener Lebensqualität (*Health related Quality of Life, hrQoL*) und der Neurokognition wiesen die Ergebnisse keinen Nutzen durch Bevacizumab nach.

Der Einfluss des MGMT Status auf das Überleben wurde an 270 Patient:innen explizit untersucht; ein methylierter MGMT Promotor zeichnet sich als prognostisch günstig auf das Gesamtüberleben aus (13,5 Monate vs. 8,0 Monate). Eine prädiktive Aussage bezüglich der Wirksamkeit der Therapie mit Bevacizumab war nicht möglich (96).

Da *EORTC26101* die bislang einzige Phase III Studie zur Bevacizumab-Therapie im Glioblastomrezidiv darstellt, sind diese Ergebnisse von enormer Bedeutung für das zukünftige Verfahren bei Patient:innen mit einer solchen Diagnose.

2.4 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Das Ziel dieser Arbeit ist es, durch die retrospektive Analyse von realen klinischen Patient:innendaten den potentiellen Benefit einer Avastin-Therapie im Hinblick auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Intervall und den funktionellen onkologischen Status bei Patient:innen mit (histologisch gesichertem) Glioblastomrezidiv zu messen.

Entgegen der Ergebnisse von *EORTC26101*, in der kein signifikanter Nutzen durch eine Avastin-Therapie nachgewiesen wurde, beschreiben andere Studien eine Verbesserung der Lebensqualität unter Avastin-Therapie bei Patient:innen mit malignen Hirntumoren (87, 97, 98). Dies entspricht auch dem weitverbreiteten Eindruck in der klinischen Praxis. Die klinische Erfahrung zeigt ferner eine längere progressionsfreie Zeit und ein subjektiv längeres Gesamtüberleben sowie positive palliative Effekte im Sinne einer Steroidreduktion und einer neurokognitiven Verbesserung (59).

Motiviert durch die scheinbare Diskrepanz zwischen evidenzbasierten Studiendaten und ärztlicher Wahrnehmung misst diese Studie erstmalig nicht nur die Konsequenz einer Avastin-Therapie auf rezidivfreie Zeit und Gesamtüberleben. Stattdessen konzentriert sie sich besonders detailliert auf die Auswirkungen auf die neurologische Symptomatik, den Karnofsky Index (KPS) und die Veränderungen des funktionellen Status sowie den Steroidbedarf. Gerade weil die Prognose dieser Patient:innen infaust ist und sich die Suche nach suffizienten Heilversuchen als schwierig gestaltet, ist es umso dringlicher, auch das Aufrechterhalten der Lebensqualität der Patient:innen als Therapieziel anzusehen.

3 Patient:innen, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Vorliegend ist eine retrospektiv durchgeführte Beobachtungsstudie aller Patient:innen, die im Zeitraum von 2007-2017 aufgrund eines Glioblastomrezidivs am *Universitätsklinikum Regensburg (UKR)* in der neurochirurgischen Abteilung bzw. am *Bezirksklinikum Regensburg (BKR)* in der Neuroonkologie behandelt wurden. Bei einigen Patient:innen wurde die initiale Diagnose außerhalb des UKR/BKR gestellt, woraufhin eine Überweisung dorthin erfolgte. Meist fand die Diagnosestellung jedoch direkt in Regensburg statt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18.3 Monate. Da Bevacizumab in Deutschland keine offizielle Krankenkassenzulassung zur Behandlung des rezidierten Glioblastoms erlangte, wurde diese Therapie am Regensburger Zentrum für Hirntumore ausschließlich im Sinne einer *Off-Label-Therapie* eingesetzt. Hierfür ist ein Antrag auf individuellen Heilversuch an die zuständige Krankenkasse vonnöten. Dieser wird durch den behandelten Arzt/Ärztin für jeden/jede Patient:in einzeln gestellt. Auf Basis der Krankenkassenzu-/Absagen, die keinem logisch nachzuvollziehenden Muster folgen, entstanden zwei unabhängige Patient:innenkohorten:

- Gruppe A (n=120): Patient:innen, bei denen der Antrag auf einen individuelle Heilversuch mit Avastin abgelehnt wurde; sie wurden trotz medizinischer Indikation nicht mit Avastin behandelt (Kontrollgruppe)

- Gruppe B (n=83): Patient:innen mit Kostenzusage durch die Krankenkasse; sie wurden bei gleicher medizinischer Indikation mit Avastin behandelt. Dabei wurde nicht zwischen Mono- und Kombinationstherapie unterschieden (Avastin-Gruppe)

Als Zielgrößen dieser Studie verstehen sich die Gesamtüberlebenszeit (OS), die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (PFS) und das quantitativ messbare funktionelle Outcome der Patient:innen. Um Verzerrungen durch Confounder zu vermeiden und ein Rückschluss von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit möglich zu machen, wurde ein Gruppenmatching der Fälle hinsichtlich der erfassten Einflussgrößen Geschlecht, Alter, initialer Karnofsky Index, MRC-NPS, Zeitpunkt der Avastin-Gabe (Nie, im ersten Rezidiv, im zweiten Rezidiv), Zweitlinien-Therapie, und Mutationsstatus (MGMT und IDH1) durchgeführt.

Spezielle Einflussgrößen auf den funktionellen Status wurden definiert als

- Karnofsky Index (KPS)
- MRC-NPS
- Hemiparese vor/nach Behandlung
- Aphasie vor/nach Behandlung
- Gesichtsfelddefekt vor/nach Behandlung
- Hirndrucksymptomatik vor/nach Behandlung
- Hirnnervenausfall vor/nach Behandlung
- Hirnödem vor/nach Behandlung
- Steroidbedarf vor/nach Behandlung

Als vorrangiges Ziel der Studie werden die funktionellen Veränderungen sowie der Steroidbedarf verglichen, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health related Quality of Life, hrQoL*) beider Gruppen abschätzen zu können. Als sekundäres Ziel wird die Gesamtüberlebenszeit und die Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs zwischen den Avastin-behandelten Patient:innen und der Kontrollgruppe verglichen.

3.2 Patient:innen und Daten

3.2.1 Patient:innenkollektiv

Für das Auswählen der Fälle wurden die SAP-Datenbank des UKR und das *Nexus MediCare* Programm (BKR) nach Patient:innenfällen durchsucht, welche zwischen 2007 und 2017 mindestens ein Glioblastomrezidiv erlitten und daraufhin Off-Label mit Avastin behandelt wurden. Die Suche ergab 83 betroffene Patient:innen, 45 davon wurden im ersten Rezidiv mit Avastin therapiert, 38 davon im zweiten Rezidiv. Die Geschlechterverteilung betrug 28 Frauen und 55 Männer im Alter von 22,7-77,7 Jahren (Durchschnitt 55,3, SD 10,2). Der MGMT-Promotor-Status zeigte sich bei 23 Patient:innen methyliert, bei 45 nicht methyliert und bei 15 als nicht bekannt. Die IDH1-Mutation war bei 4 Patient:innen nachweisbar, 47 entsprachen einem IDH1-Wildtyp und bei 32 war der IDH-Status nicht bekannt. Der Karnofsky Index der Patient:innen lag zwischen 30 und 100 zu Beginn der Rezidivtherapie. Der überwiegende Anteil (83,1% bzw. 69 Patient:innen) der Fälle wurde im Rezidiv zusätzlich zu Avastin mit einem Zweitlinien-Zytostatikum therapiert: 36 (43,4%) erhielten zusätzlich eine Chemotherapie mit CCNU, 18 (21,7%) erhielten metronomisch Temozolomid als Re-Challenge, 14 (16,9%) hingegen wurde keine zusätzlich Chemotherapie verabreicht. 26 Patient:innen (31,3%) wurden re-reseziert und 7 (8,4%) erneut bestrahlt.

Die Voraussetzungen für den Einschluss eines/einer Patient:in waren:

- Histologisch gesichertes Glioblastom (WHO Grad IV)
- Alter \geq 18 Jahre
- Im MRT sichtbare, kontrastmittelanreichernde Raumforderung, definiert als Tumorrezidiv (99, 100)
- Verlaufsdokumentation in den Regensburger Systemen *SAP/NEXUS* vorhanden
- Im interdisziplinären neuroonkologischen Tumorboard gestellte Indikation zur Behandlung mit Bevacizumab

Für die Kontrollgruppe wurden dieselben Datenbanken durchsucht und 120 Patient:innen identifiziert, auf die oben genannte Einschlusskriterien zutrafen. Diese Patient:innen wurden trotz Indikationsstellung durch das

neuroonkologische Tumorboard aufgrund der fehlenden Kostengutsprache im ersten bzw. zweiten Rezidiv nicht mit Avastin behandelt. Die Geschlechterverteilung betrug 51 Frauen und 69 Männer im Alter von 27,6-81,6 Jahren (Durchschnitt 58,8 Jahre, SD 12,1). Bei 53 der Kontrollpatient:innen wurde ein methylierter MGMT-Promotor festgestellt, bei 36 lag er unmethyliert vor und in 31 Fällen war der Status nicht eruierbar. Die IDH-1 Mutation konnte bei 4 Patient:innen nachgewiesen werden, 19 wiesen einen gesicherten Wildtyp auf und bei 97 Patient:innen lag kein Ergebnis vor. Der Karnofsky Index lag zu Therapiebeginn zwischen 30 und 100. Für die Zweitlinien-Therapie der Kontrollgruppe gilt, dass sich 47 Patient:innen (39,2%) einer Re-Resektion unterzogen, 25 (20,8%) wurden erneut bestrahlt und 106 (88,3%) Patient:innen erhielten eine Zweitlinien-Chemotherapie. Hierbei handelte es sich im überwiegenden Fall (60,8% bzw. 73 Patient:innen) um eine Re-Challenge mittels TMZ, in 8,3% (10 Patient:innen) um CCNU, in 17,5% (21 Patient:innen) um Procarbazin und in je 1,7% (je 2 Patient:innen) um Irinotecan und eine metronomische TMZ-Therapie. Die restlichen 10% erhielten keine weitere Chemotherapie.

Bei allen Patient:innen wurde bei Erstdiagnose bereits eine Radiochemotherapie nach STUPP-Schema durchgeführt. Der Großteil (106 Patient:innen, 88,3%) wurde im Rezidiv chemotherapiert. 47 (39,2%) wurden erneut reseziert und bei 25 (20,8%) wurde eine erneute Radiotherapie durchgeführt.

Der Schwerpunkt der Analyse liegt im Bereich des ersten und zweiten Progresses, da die Kontrollpatient:innen als Studienteilnehmer:innen eine sehr inhomogene Zweit- bzw. Drittlinientherapie erhielten und eine übermäßige Verzerrung vermieden werden sollte.

3.2.2 Datenerhebung

Durch digital archivierte Arztbriefe, Radiologie- und Pathologiebefunde, OP-Berichte und Tumorboard-Beschlüsse der Patient:innen gelang eine Rekonstruktion der Krankheitsverläufe. Um die Anonymität zu wahren und Vergleichbarkeit zu garantieren, wurden die Daten nach den zuvor definierten prognostischen Parametern aufbereitet und eine Datenbank mittels *FileMakerPro* erstellt, welche folgende Suchfelder beinhaltet:

- SAP-Identifikationsnummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Vorerkrankungen/Komorbiditäten
- Aktuelle Medikation
- Datum der Erstdiagnose
- Datum jeder Rezidivdiagnose
- Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs (Progressionsfreies Intervall, PFS)
- Datum der Follow-Up-Kontrolle(n)
- Gesamtüberleben (OS)
- Todesdatum
- Molekulares Profil
 - o MGMT-Status
 - o IDH-1-Status (Wildtyp, mutiert)
- Art der Diagnosestellung des Rezidivs
 - o Radiologisch via MRT
 - o Symptomatisch durch wegweisende Klinik
 - o Anstieg des Steroidbedarfs (aufgrund des steigenden Hirndrucks)
- Lokalisation des Rezidivtumors (rechte/linke Hemisphäre, Lobus)
- Analyse des funktionellen Status der Patient:innen in der Rezidivsituation
 - o Vorherrschende Symptomatik: Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, klinische Hirndruckzeichen, neurologische Ausfälle
 - o Symptomatischer epileptischer Anfall
 - o Radiologisch nachweisbares Hirnödem
 - o Aktueller Steroidbedarf (Name und Tagesdosis des Steroidäquivalents)
 - o prätherapeutischer Karnofsky Index
 - o prätherapeutischer Neurological Performance Score (MRC-NPS)
 - o Fokal-neurologische Defizite
 - Hirnnervenausfall
 - Gesichtsfelddefekt
 - Hemiparese

- Aphasie
- Klinische Hirndruckzeichen
- Art der Rezidivtherapie (Zweitlinien-Therapie)
 - Re-Resektion
 - Operative Resektion
 - Komplettresektion (CR)
 - Teilresektion (IR)
 - Stereotaktische Biopsie
 - Re-Bestrahlung
 - Gesamtdosis in Gy
 - Fraktionierung pro Tag in Gy
 - Systemische Therapie (i.d.R. Chemotherapie)
 - Agens/Agenzien
 - Dosis
 - Dauer (Zyklen)
 - Im Falle der Gruppe B: Avastin® - Therapie
 - Dosis in mg/kg Körpergewicht
 - Zeitintervall der Gaben
 - Zyklen (3 Gaben entsprechen einem Zyklus)
- Follow-Up-Untersuchung am Kontrolltermin
 - Genaues Datum
 - Eventuelle Änderungen im Therapieschema
 - Veränderungen des funktionellen Status durch Erheben von
 - Karnofsky Index
 - Neurological Performance Score (MRC-NPS)
 - Fokal-neurologische Defizite:
 - Besser/Schlechter/Unverändert
 - Hirnnervenausfall
 - Gesichtsfelddefekt
 - Hemiparese
 - Aphasie
 - Steroidbedarf

- Hirndrucksymptomatik
- Radiologisch nachgewiesenes Hirnödem
- Im Falle weiterer Rezidive: genaues Diagnosedatum

3.3 Verwendete Materialien

3.3.1 Klinikinformationssysteme (KIS)

- ISH-Med (SAP des Universitätsklinikum Regensburg)
- Nexus MediCare (verwendet im Bezirksklinikum Regensburg)

3.3.2 Quantifizierung der Parameter

Parameter, die als qualitative Merkmale verstanden werden, wurden quantifiziert und mit dem Ziffercode 0-3 versehen. Dabei galt:

0 = asymptomatisch bzw. Symptome, die nicht mit der Tumorerkrankung in Zusammenhang gebracht werden können

1 = Verbesserung der Symptomatik

2 = stabiler klinischer Zustand, d.h. hinsichtlich Symptomatik *prä* und *post* keine Veränderung

3 = Verschlechterung der Symptomatik

Dabei wurde die Symptomatik zu verschiedenen Zeitpunkten evaluiert:

- zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (*prä*)
- zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach Therapiebeginn (*post*)
- i.R. weiterer Follow-Up Untersuchungen ohne standardisierte Zeitintervalle

3.3.3 Beurteilungsscores

Um Patient:innen im Rahmen der klinischen Untersuchung und im weiteren Verlauf möglichst objektiv beurteilen zu können, wurde auf zwei etablierte klinische Klassifikationssysteme der Onkologie bzw. der Neurologie, dem *MRC-NPS* und dem Karnofsky Index, zurückgegriffen. Dies ermöglicht ein ungefähres Abschätzen individueller Prognosen, woraufhin sich je nach Einschätzung standardisierte Therapieprozedere ableiten.

3.3.3.1 Medical Research Council-Neurological Performance Scale (MRC-NPS)

Um eine objektive Einschätzung des neurologischen Status und somit eine Stratifizierung nach prognostisch wichtigen Ausgangskriterien der Patient:innen zu ermöglichen, wurde die *Medical Research Council-Neurological Performance Scale* (MRC-NPS) (101) verwendet (siehe *Tabelle 3*).

MRC-NPS	Definition
1	Kein neurologisches Defizit.
2	Leichtes neurologisches Defizit bei adäquater Funktion.
3	Neurologisches Defizit verursacht mäßige funktionelle Einschränkungen im Sinne einer erschwerten Bewegung der Gliedmaßen bis hin zu Paresen, mäßige Dysphasie, visuelle Störungen.
4	Neurologisches Defizit verursacht schwerwiegende funktionelle Einschränkungen im Sinne einer Plegie der Gliedmaßen, schwerwiegende Aphasie, schwerwiegende Sehstörungen.
5	Keine brauchbare, bewusst einsetzbare neurologische Funktion.

Tabelle 3: MRC-NPS Score

3.3.3.2 Karnofsky Index

Als Ergänzung zur MRC-NPS wurde der Karnofsky Index (*Karnofsky Performance Status Scale, KPS*) zur Quantifizierung des funktionellen Allgemeinzustandes der Patient:innen herangezogen. Dabei werden Prozentränge von 100% (keine Symptomlast) in Zehn-Prozent-Abstufungen bis 0 (Tod) vergeben (siehe *Tabelle 4*) (102, 103).

KPS	Allgemeinzustand
100%	Normale Aktivität, keine Symptome
90%	Fähig zu normaler Aktivität, geringe Verminderung der Belastbarkeit, geringe Symptome
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Verminderung der Belastbarkeit, deutliche Symptome.
70%	Selbstversorgung möglich. Normale Aktivität nicht möglich.
60%	Gelegentliche Hilfsbedürftigkeit, selbstständig in den meisten Bereichen.

50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen. Dauerhafte Pflege.
40%	Behindert, qualifizierte Hilfe erforderlich. Überwiegende Bettlägerigkeit.
30%	Schwerbehindert. Hospitalisierung erforderlich. Dauerhafte Bettlägerigkeit.
20%	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10%	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0	Tod.

Tabelle 4: Karnofsky Index

3.3.4 Definition eines Rezidivs

In dieser Studie wurde das Datum des bildgebenden Korrelats (im Sinne der RANO-Kriterien (siehe *Tabelle 5*) anhand des kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteils (99, 100)) als Rezidivzeitpunkt gewertet.

Kriterium	CR ¹	PR ¹	SD ¹	PD ¹
MRT T1: Gadolinium-aufnehmender, pathologischer Befund	Nicht nachweisbar	≥ 50% ↓	<50↓ - <25% ↑	≥ 25%↑
MRT T2/FLAIR	Stabil oder ↓	Stabil oder ↓	Stabil oder ↓	↑
Neue Läsion(en) nachweisbar	Nein	Nein	Nein	ja
Kortikosteroid-Dosis	Keine	Stabil oder ↓	Stabil oder ↑	n.z. ²
Klinischer Status	Stabil oder ↑	Stabil oder ↑	Stabil oder ↑	↓
Erforderlich für Therapieansprechen	Alle Kriterien	Alle Kriterien	Alle Kriterien	Mind. 1 Kriterium

Tabelle 5: RANO Kriterien für hochgradige Gliome¹

¹CR= komplette Remission, PR= partielle Remission, SD=stabiler Krankheitsverlauf, PD: Tumorprogress

²n.z.: nicht zutreffend

¹ Design in Anlehnung an 100. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1963-72. und *Tabelle 2: RANO-Kriterien für hochgradige Gliome auf <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.htm#ID0ECMAC>*

Alle 203 Patient:innen erlitten mindestens ein Rezidiv, was Ausgang für die Baseline-Untersuchungen dieser Studie war. Da Glioblastompatient:innen häufig mehrere Progresses erleiden, wurden drei elementare progressionsfreie Überlebenszeiten definiert:

Die PFS1 ist definiert als Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Auftreten des **ersten** radiologisch gesicherten Progresses. Das PFS2 ist der Zeitrahmen **nach** dem **ersten** und bis zum **zweiten** radiologisch gesicherten Progress. Das PFS3 ist demnach definiert als Zeitintervall zwischen Auftreten des **zweiten** und des **dritten** radiologisch gesicherten Progresses (vgl. *Abbildung 6*).

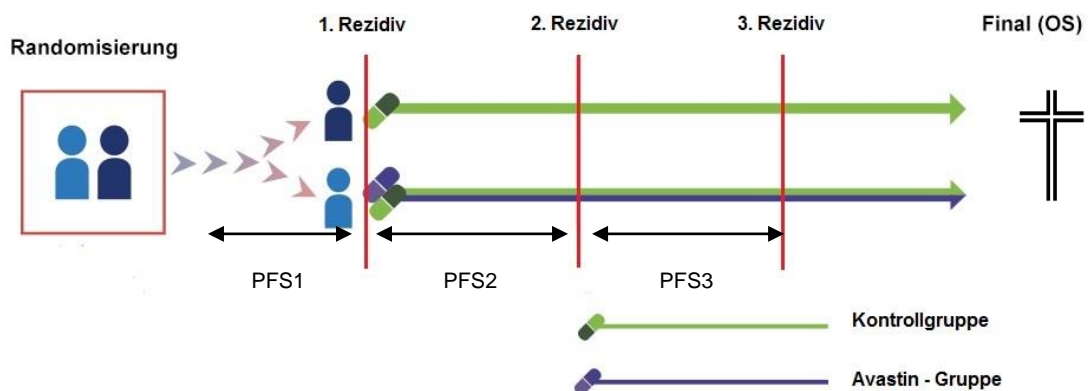


Abbildung 6: Studiendesign² mit Definition der Progressintervalle.

3.4 Methoden der statistischen Analyse

Das Strukturieren der Datensätze gelang mittels *FileMakerPro*; alle eingetragenen Daten wurden zur Aufbereitung, Verarbeitung und Analyse in *Microsoft Excel* exportiert. Aus Datenschutzgründen wurden anstelle der Namen der Patient:innen Patient:innenidentifikationsnummern vergeben. Bei der statistischen Auswertung betrug das Konfidenzintervall stets 95%. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 angesetzt. Die Normalverteilung der Variablen wurde durch die Kolmogorov-Smirnov-Testung geprüft.

Bei quantitativen Merkmalen wurden als Lagemaße der arithmetische Mittelwert, der empirische Median, das empirische Minimum (*Min*) und das empirische Maximum (*Max*) ermittelt. Als Streuungsmaße, also Maßzahlen für die Abweichung der Messwerte vom Durchschnittswert, wurden die empirische

² Design in Anlehnung an das „Gruppensequentielle Design“ der Europäischen Patientenakademie

Varianz und die empirische Standardabweichung (*SD*) bestimmt. Auch ihre absoluten und relativen Häufigkeiten wurden bestimmt. Um die Häufigkeitsverteilung der Einflussgrößen zu ermitteln, wurde für jedes qualitative Merkmal eine Kontingenztafel erstellt und mittels *Chi-Quadrat-Test* auf ihre Unabhängigkeit geprüft. Dies geschah sowohl für die Verteilung der Gesamtdaten als auch für die jeweiligen Häufigkeiten innerhalb einer Gruppe. Der *t-Test* wurde verwendet, um die Mittelwerte für Alter und KPS zum Diagnosezeitpunkt in der Fall- und der Kontrollgruppe zu vergleichen und auf signifikante Unterschiede zu prüfen.

Für die Berechnung von Gesamtüberleben und progressionsfreier Überlebenszeit wurde die *Kaplan-Meier-Schätzung* angewandt. Dabei wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein/eine Patient:in bis zu einem bestimmten Zeitpunkt überlebt, mithilfe des *Kaplan-Meier-Verfahrens* berechnet. Zum deskriptiven Vergleich der Überlebenszeiten beider Therapiegruppen dienen die *Kaplan-Meier-Kurven* für OS und PFS. Dabei wird auf der x-Achse die zu beobachtende Zeit und auf der y-Achse die mit dem *Kaplan-Meier-Verfahren* berechnete Wahrscheinlichkeit aufgetragen. Der *logrank Test* wurde angewandt, um die Überlebenszeiten und das progressionsfreie Intervall zwischen den beiden Therapiegruppen sowie den Einfluss des MGMT Status zu vergleichen und signifikante Unterschiede festzustellen. Wichtig ist hierbei, ob diese Unterschiede in beiden Gruppen gleich groß sind.

4 Ergebnisse

Alle relevanten Forschungsergebnisse für die Fragestellung dieser Studie werden im Folgenden präsentiert.

4.1 Patient:innencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst 203 Patient:innen, 79 (38,9%) Frauen und 124 (61,1%) Männer. Es wurden 83 Patient:innen identifiziert, welche mit Avastin behandelt wurden; 45 im ersten und 38 im zweiten Progress. Die Kontrollgruppe umfasst 120 Patient:innen. Einen Überblick verschafft *Tabelle 6*. Das durchschnittliche Alter der Patient:innen in der Avastin Gruppe betrug zum Behandlungsbeginn 56,2 Jahre (Bereich 22,7-77,7, Mittelwert 55,3, SD 10,2;

95% Konfidenzintervall) und in der Kontrollgruppe 59,3 Jahre (Bereich 27,6-81,8 Jahre, Median 58,8, SD 12,1; 95% Konfidenzintervall) (siehe *Abbildung 7*).

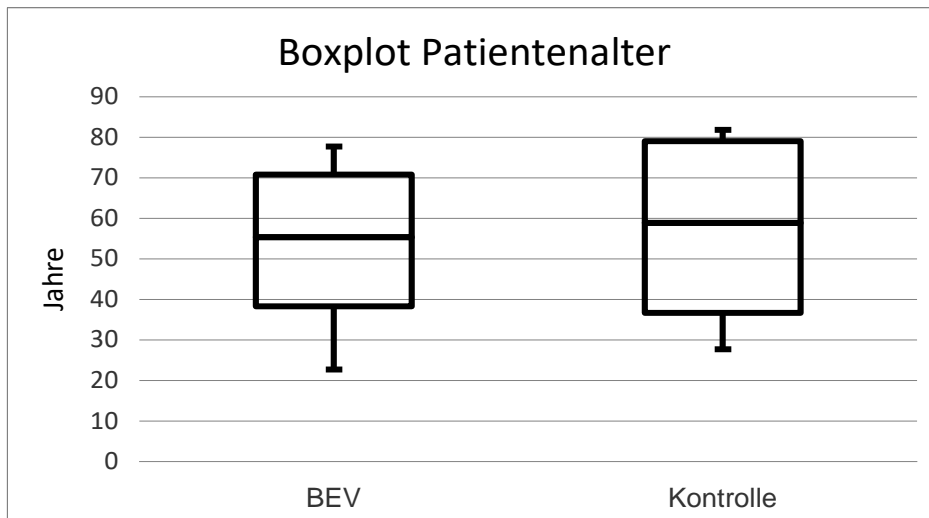


Abbildung 7: Altersverteilung in der Avastin- und Kontrollgruppe.
Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede.
BEV=Bevacizumab

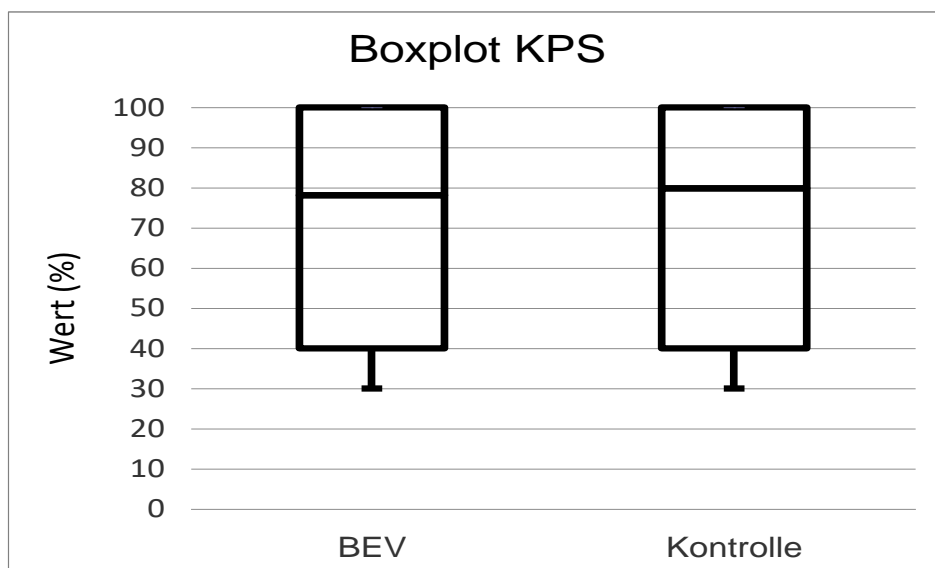


Abbildung 8: Verteilung des prätherapeutischen Karnofsky Index in der Avastin- und Kontrollgruppe.
Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede.
KPS=Karnofsky Performance Score
BEV=Bevacizumab

Der mittlere KPS zu Behandlungsbeginn war mit durchschnittlich 80% in beiden Gruppen gleich hoch (jeweils im Bereich 30-100%, Mittelwert 80%, 95% Konfidenzintervall) (siehe *Abbildung 8*). Die statistische Analyse der Häufigkeitsverteilung der Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und KPS ergab

keine signifikanten Gruppenunterschiede. In der Avastin Gruppe wiesen signifikant mehr Patient:innen einen nicht-methylierten MGMT Promotor auf (54,2% (45 Pat.) vs. 30,0% (36 Pat.), $p=0,002$). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen blieb auch nach dem Herausrechnen des nicht bekannten MGMT-Methylierungsstatus signifikant (methylierter Promotor in der Avastin-Gruppe in 33,8% (23 Pat.) vs. in der Kontrollgruppe 59,6% (53 Pat.), $p = 0,001$, siehe *Abbildung 9*).

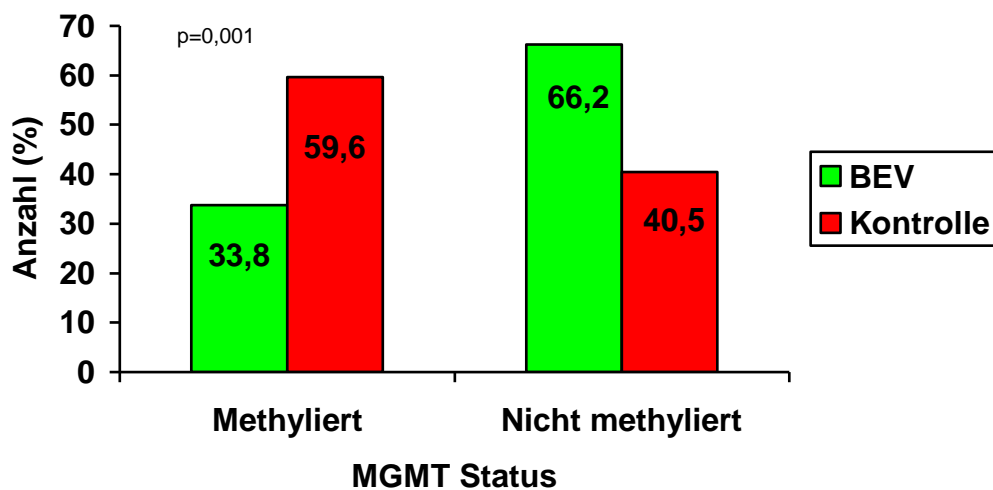


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung (in %) der MGMT-Promotor-Methylierung der Avastin- und Kontrollgruppe.

In der Avastin-Gruppe zeigte sich der MGMT-Status signifikant häufiger nicht methyliert. BEV=Bevacizumab

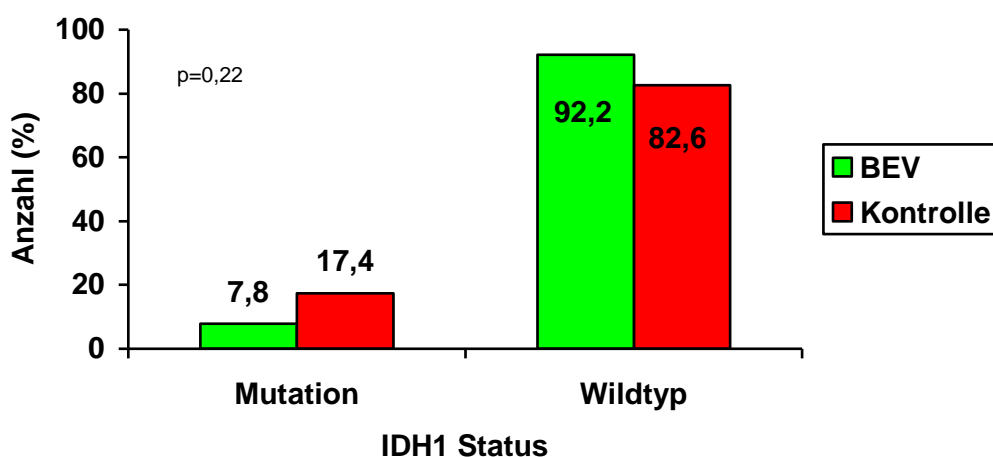


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung (in %) von IDH-1-Mutation und IDH-Wildtyp in der Avastin- und Kontrollgruppe.

Zwischen den beiden Gruppen besteht keine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung. BEV=Bevacizumab

In der Kontrollgruppe konnte der IDH1-Mutationsstatus bei signifikant mehr Patient:innen nicht nachgewiesen werden (80,8% vs. 38,6%, $p = 0,0001$). Im Verlauf wurden die Patient:innen mit nicht nachweisbaren IDH1 Status in beiden Gruppen herausgerechnet; somit ergab sich eine ausgeglichene Häufigkeitsverteilung mit einem überwiegenden Anteil der Wildtyp-IDH (Wildtyp zu 92,2% in der Avastin Gruppe und zu 82,6% in der Kontrollgruppe, $p = 0,22$) in den beiden Gruppen (siehe *Abbildung 10*).

Charakteristika	Avastin-Gruppe [Anzahl (%)]	Kontrollgruppe [Anzahl (%)]	P=
N=	83	120	
Mittleres Alter (Bereich) [Jahre]	56,2 (22,7 – 77,7)	59,3 (27,6-81,8)	0,9 34
Geschlecht			0,2 08
Frauen	28 (33,7)	51 (42,5)	
Männer	55 (66,3)	69 (57,5)	
Mittlerer KPS (Bereich)	80 (30-100)	80 (30-100)	0,6 26
Zeitpunkt Avastin			
Nie	0	120 (59,1)	
Im 1. Rezidiv	45 (22,2)	0	
Im 2. Rezidiv	38 (18,7)	0	
MGMT Status			0,0 02
Methyliert	23 (27,7)	53 (44,2)	
Nicht methyliert	45 (54,2)	36 (30,0)	
Nicht bekannt	15 (18,1)	31 (25,8)	
IDH1 Status			0,2 21
Mutation	4 (4,8)	4 (3,3)	
Wildtyp	47 (56,6)	19 (15,8)	
Nicht bekannt	32 (38,6)	97 (80,8)	
Zweitlinientherapie			
Re-Resektion	26 (31,3)	47 (39,2)	0,2 52

Chemotherapie	69 (83,1)	106 (88,3)	0,0 17
Re-Bestrahlung	7 (8,4)	25 (20.8)	0,2 91

Tabelle 6: Vergleich der Patient:innencharakteristika zwischen Avastin- und Kontrollgruppe.

4.2 Zytostatika in der Rezidivsituation

Bei Patient:innen in der Rezidivsituation unterschieden sich die eingesetzten Zytostatika relevant sowohl innerhalb als auch zwischen den beiden Gruppen. In der Avastin-Gruppe wurden die Patient:innen signifikant häufiger mit dem sog. BELOB-Schema zusätzlich zu Avastin mit *Lomustin* (CCNU) therapiert (43,4% vs. 8,3%, $p=0,0001$); im Gegensatz dazu wurde in der Kontrollgruppe signifikant häufiger eine Temozolomid-Re-Challenge durchgeführt (60,8% vs. 6,0%, $p=0,001$, vgl. *Tabelle 7* sowie *Abbildung 11*). Auch das Zytostatikum Procarbazin findet sich mit 17,5% (vs. 1,2% in der Avastin Gruppe, $p=0,001$) signifikant häufiger in der Kontrollgruppe. Die Inhomogenität ist darauf zurückzuführen, dass hinsichtlich einer zytostatischen Zweitlinientherapie kein Gruppenmatching stattfand, um eine ausreichende Zahl an Kontrollpatient:innen ausfindig machen zu können.

Zytostatikum	Avastin-Gruppe [Anzahl (%)]	Kontrollgruppe [Anzahl (%)]
Keines	14 (16.9)	12 (10.0)
CCNU	36 (43.4)	10 (8.3)
TMZ Re-Challenge	5 (6.0)	73 (60.8)
PC	1 (1.2)	21 (17.5)
TMZ metron.	18 (21.7)	2 (1.7)
Irinotecan	9 (10.8)	2 (1.7)
Total	83 (100)	120 (100)

Tabelle 7: Übersicht der verwendeten Zweitlinien-Chemotherapeutika in der Avastin- und Kontrollgruppe.

CCNU: Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea/Lomustin. PC: Procarbazin. TMZ: Temozolomid.

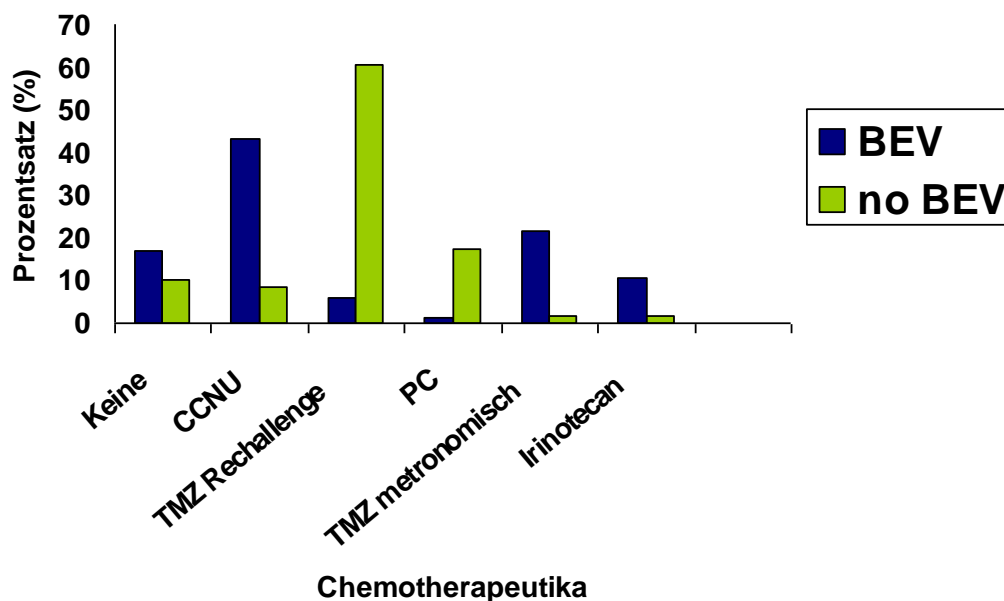


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der verabreichten Zweitlinien-Zytostatika in der Avastin- und in der Kontrollgruppe.

BEV=Bevacizumab. CCNU=Lomustin. TMZ=Temozolomid. PC=Procarbazin.

4.3 Analyse des funktionellen Status im Krankheitsverlauf

Die Auswertung ergab einen hochsignifikanten Unterschied der Verbesserungsraten zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. Interessanterweise wiesen die Avastin-behandelten Patient:innen in fast jedem der analysierten Parameter NPS, KPS, Hemiparese, Aphasie, Gesichtsfelddefekt (=Visual field deficit/VF Deficit), Hirnnervenausfall (=Cranial Nerves Deficit/CN Deficit), klinische Hirndruckzeichen, radiologisch gesichertes Hirnödem und Steroidbedarf höhere Verbesserungsraten auf (siehe *Abbildung 11*). Eine Ausnahme bilden hierbei die Veränderungen der Gesichtsfelddefekte, auf welche die Avastin-Therapie keinen signifikant positiveren Einfluss hatte. Es wurden nur Patient:innen mit bereits initial vorliegendem Defizit bzw. initial bestehendem Steroidbedarf in die Analyse eingeschlossen, diese werden im Folgenden als *Betroffene* bezeichnet. In Textform werden die wesentlichen Ergebnisse präsentiert, genaue Einzelheiten der Analyse können *Tabelle 8* entnommen werden.

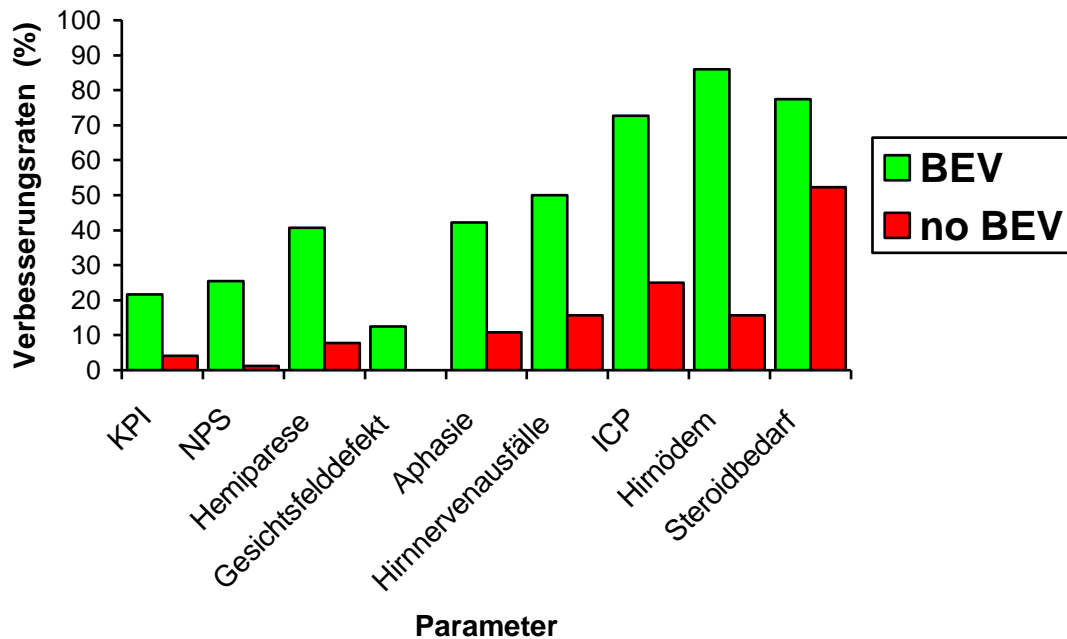


Abbildung 12: Verbesserungsrate (in %)³ des funktionellen Status je nach Gruppe mit Avastin und ohne Avastin (p<0,05⁴).

Dabei wurden die Parameter KPI, NPS, Hemiparese, Gesichtsfelddefekt, Aphasie, Hirnnervenausfall, intrakranieller Druck, Hirnödeme und Steroidbedarf initial und nach erfolgter Therapie verglichen.

BEV=Bevacizumab. KPI=Karnofsky Performance Index. NPS= Neurological Performance Score. VF Deficit=Gesichtsfelddefekt CN Deficit= Hirnnervenausfall. ICP=Intrakranieller Druck.

4.3.1 Karnofsky Index

172 aller Studienpatient:innen (84,7%) wiesen zu Beginn der Therapie einen reduzierten Karnofsky Index (<100) auf.

In der Avastin Gruppe war die Verbesserungsrate der Betroffenen signifikant erhöht (21,6% vs. 4,1% in der Kontrollgruppe, p=0,0001, vgl. *Abbildung 13*). In der Avastin Gruppe blieb der KPS in 56,8% der Fälle stabil und verschlechterte sich in 21,6%. Analog dazu blieb er in 54,1% der Kontrollen stabil und verschlechterte sich in 41,8%.

4.3.2 MRC-NPS

Der NPS betrug bei 143 (70,4%) Patient:innen zu Beginn der Therapie ≥ 2 , also bereits eingeschränkt.

³ Verbesserungsrate= Betroffene in %, welche posttherapeutisch „verbessert“ oder „symptomfrei“ angaben. Ausnahme Steroidbedarf nur „Reduktion“.

⁴ Ausgenommen VF Deficit

Auch der Vergleich der NPS Scores ergab eine signifikant höhere Verbesserung betroffener Patient:innen in der Avastin-Gruppe (25.4% vs. 1.2%; $p=0.0001$) (vgl. *Abbildung 13*). Allerdings erreichten die Kontrollen in fast 80% (79,8%) einen zumindest stabilen NPS Score und in 19,1% eine Verschlechterung. In der Avastin Gruppe blieben 62,7% stabil und 11,9% verschlechterten sich im Verlauf.

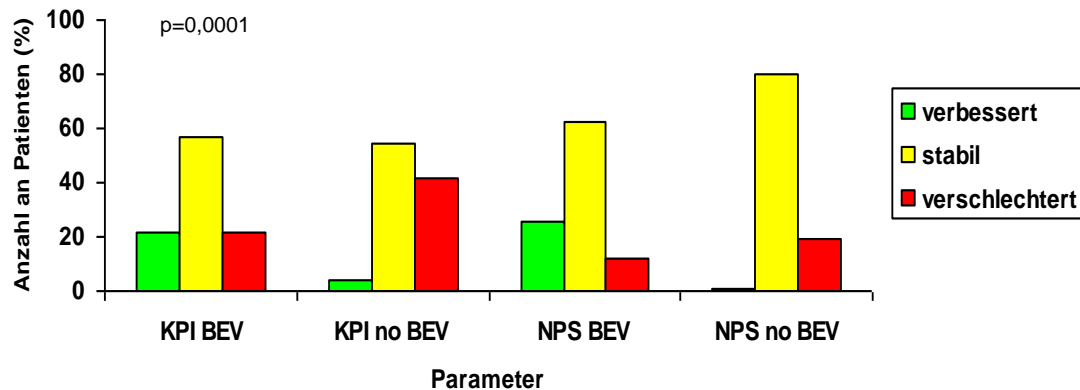


Abbildung 13: Auswirkungen der Therapie mit und ohne Avastin auf den Performance Status und den neurologischen Status (objektiviert mittels KPS und NPS Scores).

Hierbei wurden die Patient:innen initial und am Kontrolltermin untersucht und je nach klinischer Präsentation in die Kategorien „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ eingeteilt. BEV=Bevacizumab. KPI=Karnofsky Performance Index. NPS=Neurological Performance Score.

4.3.3 Hemiparesen

84 Patient:innen (41,4%) wiesen zu Therapiebeginn eine Hemiparese auf. Bei den Betroffenen der Avastin Gruppe konnte signifikant häufiger eine Verbesserung der Hemiparese (40.7% vs. 7.7%; $p = 0.003$, vgl. *Abbildung 14*) gemessen werden. In der Avastin Gruppe verschwand die Hemiparese bei 7 Patient:innen (21,9%) und verbesserte sich bei 6 (18,8%). In der Kontrollgruppe konnte bei einem Patient/Patientin eine Symptomfreiheit vermerkt werden (1,9%) und in 3 Fällen (5,8%) trat eine Verbesserung ein. Die Hemiparese blieb bei ca. der Hälfte der Kontrollen stabil (28 Patient:innen, 53,9%, in der Avastin Gruppe 11 Patient:innen (34,4%)). Eine Verschlechterung trat zu 25,0% in der Avastin Gruppe und zu 38,5% in der Kontrollgruppe auf (8 vs. 20 Patient:innen).

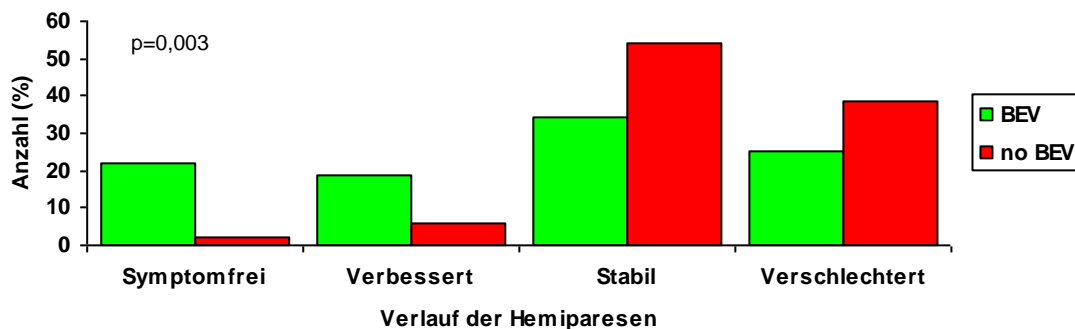


Abbildung 14: Entwicklung der Hemiparesen nach Therapie in der Avastin- und Kontrollgruppe (in %).

Hierbei wurden die Patient:innen initial und am Kontrolltermin untersucht und je nach klinischer Präsentation in die Kategorien „symptomfrei“, „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ eingeteilt.

BEV=Bevacizumab

4.3.4 Gesichtsfelddefekte

Initial präsentierten sich 33 Patient:innen (16,3%) mit einer Einschränkung des Gesichtsfeldes. Diese verteilten sich annähernd gleich auf beide Gruppen (16 (48,5%) in der Avastin- und 17 (51,5%) in der Kontrollgruppe, *siehe Abbildung 15*). Der Therapieerfolg in der Avastin-Gruppe unterschied sich mit 14 stabilen Befunden, 1 verbessertem und 1 symptomfreien Befund nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe ($p=0,32$). Allerdings konnte hier kein einziger Therapieerfolg mit 100% (17) stabilen Befunden, 0% Verbesserungen und 0% Symptomfreiheit gemessen werden.

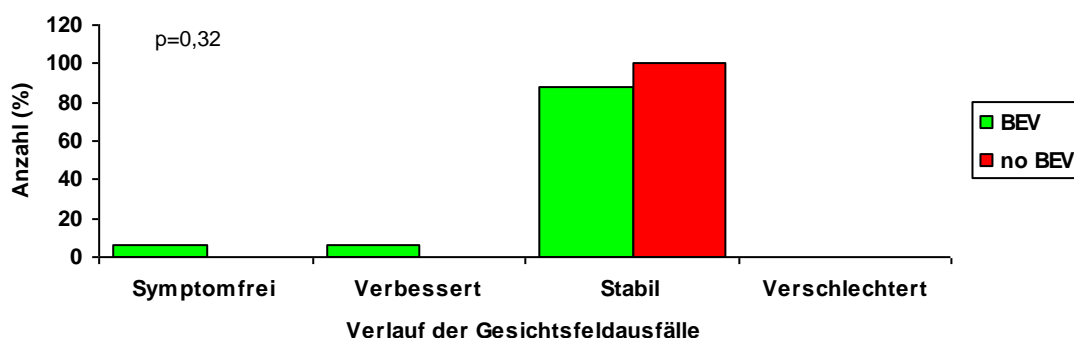


Abbildung 15: Entwicklung der Gesichtsfelddefekte nach Therapie in der Avastin- und Kontrollgruppe (in %).

Hierbei wurden die Patient:innen initial und am Kontrolltermin untersucht und je nach klinischer Präsentation in die Kategorien „symptomfrei“, „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ eingeteilt.

BEV=Bevacizumab

4.3.5 Aphasien

63 Patient:innen (31,0%) präsentierten sich initial mit einer Aphasie-Symptomatik. Diese verbesserte sich in der Avastin Gruppe signifikant häufiger (42,3% vs. 10,8%; $p=0,023$) verglichen mit der Kontrollgruppe. Dabei wiesen 11,5% der Avastin Patient:innen (3 Patient:innen) einen kompletten Rückgang und 30,8% (8 Patient:innen) eine Verbesserung der Aphasie auf. In der Kontrollgruppe konnte einmal ein kompletter Rückgang (2,7%) und 3 Patient:innen mit verbesserter Symptomatik verzeichnet werden (8,1%). In immerhin 73,0% der Kontrollen blieb die Aphasie stabil, in der Avastin Gruppe waren dies 38,5% (27 Pat. vs. 10 Pat.). Eine Verschlechterung trat bei 6 Kontrollen (16,2%) und 5 Avastin-Patient:innen (19,2%) auf.

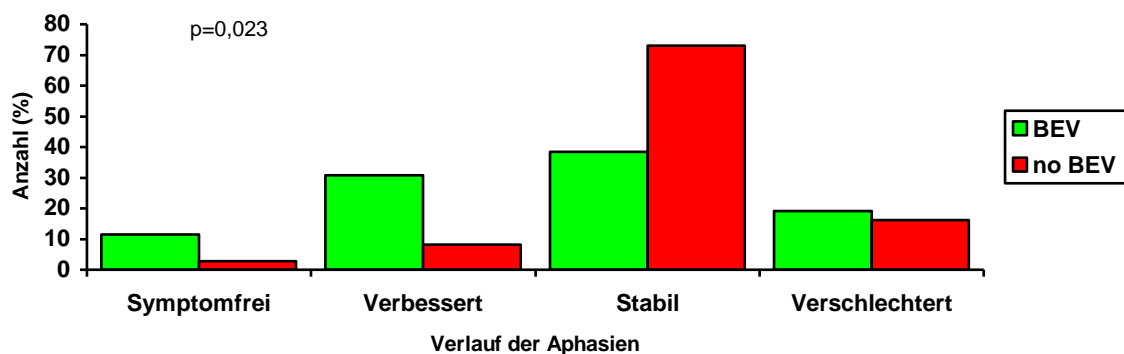


Abbildung 16: Entwicklung der Aphasien nach Therapie in der Avastin- und Kontrollgruppe (in %).

Hierbei wurden die Patient:innen initial und am Kontrolltermin untersucht und je nach klinischer Präsentation in die Kategorien „symptomfrei“, „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ eingeteilt.

BEV=Bevacizumab

4.3.6 Hirnnervenausfälle

53 Patient:innen (26,1%) wiesen zu Beginn der Therapie mindestens einen Hirnnervenausfall auf. Dies verbesserte sich in der Avastin Gruppe signifikant

häufiger (50.0% vs. 14.8%; p = 0.041, vgl.

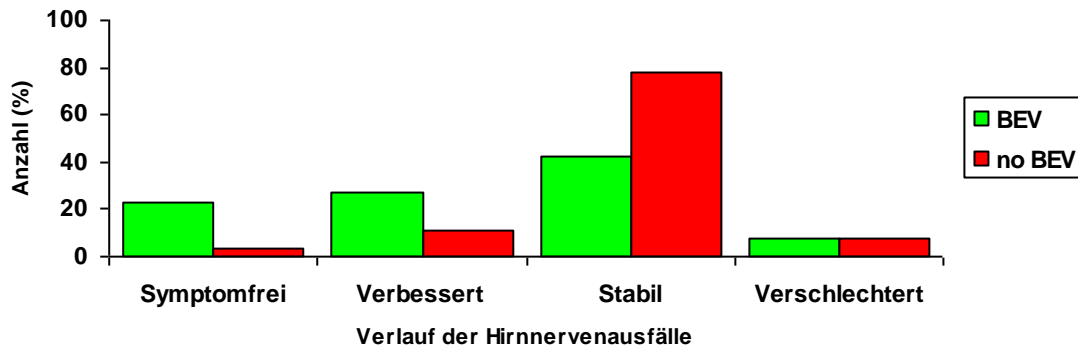


Abbildung 17). Davon verschwanden die Ausfälle bei 6 Avastin Patient:innen komplett (23,1%) und verbesserten sich bei 7 (26,9%). Stabil blieben sie in 42,3% (11 Pat.) und nur bei 2 Patient:innen trat eine Verschlechterung ein (7,7%). In der Kontrollgruppe wurden 1 kompletter Rückgang (3,7%), 3 Verbesserungen (11,1%) und 2 (7,4%) Verschlechterungen gemessen. Mit 21 Fällen blieb der Großteil der Kontrollpatient:innen (77,8%) stabil.

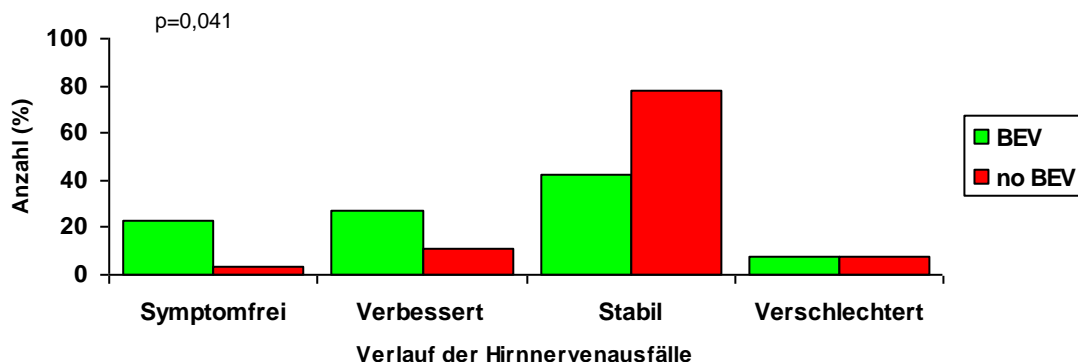


Abbildung 17: Entwicklung der Hirnnervenausfälle nach Therapie in der Avastin- und Kontrollgruppe (in %).

Hierbei wurden die Patient:innen initial und am Kontrolltermin untersucht und je nach klinischer Präsentation in die Kategorien „symptomfrei“, „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ eingeteilt.

BEV=Bevacizumab

4.3.7 Hirndruckzeichen

Pathologische Hindruckzeichen konnten initial bei 31 Patient:innen (15,3%) festgestellt werden. 11 (35,5%) traten bei Patient:innen der Avastin-Gruppe auf, 21 (64,5%) in der Kontrollgruppe. Eine posttherapeutische Verbesserung des Befundes ergab sich signifikant häufiger in der Avastin-Gruppe (72,7% bzw. 8

Patient:innen vs. 20,0% bzw. 5 Patient:innen in der Kontroll-Gruppe, $p=0,014$). Demzufolge verschwanden bei der Mehrheit der Avastin-Gruppe (63,6% bzw. 7 Patient:innen absolut) jegliche Symptome eines erhöhten Hirndrucks, in der Kontrollgruppe bei 10% (2 Patient:innen). 1 Avastin-Patient/Patientin (9,1%) und 3 Kontrollpatient:innen (15,0%) gaben eine Verbesserung an. Der überwiegende Teil (55,0% bzw. 11 Patient:innen) der Kontrollen gab einen stabilen posttherapeutischen Befund an, in der Avastin-Gruppe waren es 27,3% (3 Patient:innen). Verschlechtert hat sich die Symptomatik bei keinem Avastinpatient/-patientin und bei 4 (20,0%) Kontrollpatient:innen (vgl. *Abbildung 18* und *Tabelle 8*).

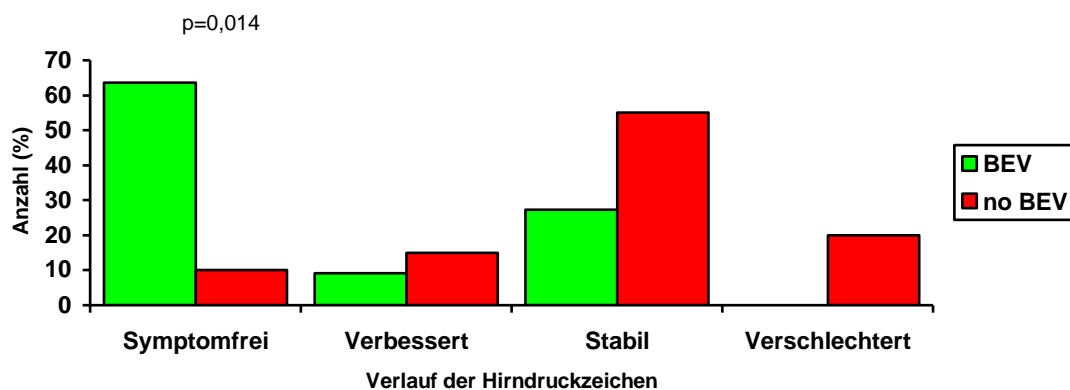


Abbildung 18: Entwicklung des intrakraniellen Drucks nach Therapie in der Avastin- und Kontrollgruppe (in %).

Hierbei wurden die Patient:innen initial und am Kontrolltermin untersucht und je nach klinischen Hirndruckzeichen in die Kategorien „symptomfrei“, „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ eingeteilt.

BEV=Bevacizumab

4.3.8 Hirnödeme

Der radiologische Nachweis eines Hirnödems vor Beginn der Therapie gelang in der Avastin-Gruppe bei 50 Patient:innen (60,2%) und in der Kontrollgruppe bei 51 (42,5%). Die posttherapeutische Analyse ergab bei den Betroffenen der Avastin Gruppe signifikant häufiger eine Verbesserung des Hirnödems im Sinne einer Größenreduktion (86,0% vs. 15,7%; $p=0,0001$). Hierbei verschwand es bei 11 Avastinpatient:innen und einem Kontrollpatient/-patientin gänzlich (22,0% vs. 2,0%) und erwies sich bei 32 Avastinpatient:innen und 7 Kontrollpatient:innen (64,0% vs. 13,7%) als regredient. Eine Größenkonstanz des Ödems konnte in über 50% der Kontrollen (52,9%, 27 Patient:innen) und 10,0% der Avastinpatient:innen erreicht werden, eine Progredienz trat am

Kontrolltermin in 31,3% der Kontrollen bzw. 4,0% der Avastinpatient:innen ein (16 vs. 2 Patient:innen).

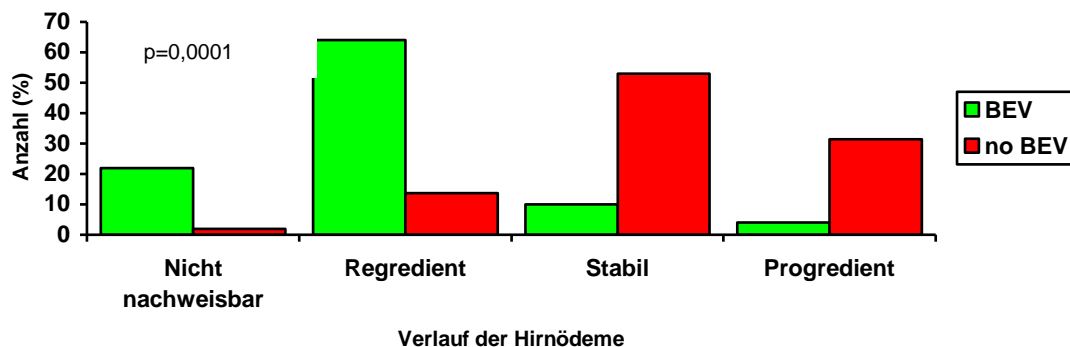


Abbildung 19: Entwicklung der Hirnödeme nach Therapie in der Avastin- und Kontrollgruppe (in %).

Hierbei wurden die Patient:innen initial und am Kontrolltermin untersucht und je nach radiologischem Befund in die Kategorien „nicht nachweisbar“, „regredient“, „stabil“ und „progredient“ eingeteilt.

BEV=Bevacizumab

4.3.9 Steroidbedarf

Bei Anstieg des Hirndrucks unter Therapie aufgrund perifokaler Ödembildung werden in der Regel Steroide (i. A. Dexamethason) verabreicht. Anhand der Höhe des Steroidbedarfs ist demnach eine grobe Abschätzung der Einflussnahme eines Ödems möglich. Der initiale Steroidbedarf unterschied sich innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,92$). In der Avastin-Gruppe erhielten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 37,3% der Patient:innen (31 absolut) eine Steroid-Therapie, in der Kontrollgruppe 36,7 (44 absolut). Im weiteren Therapieverlauf ließ sich eine Diskrepanz im Steroidbedarf objektivieren: Mit in 77,4% der Fälle (24 Patient:innen) war eine signifikant häufigere Reduktion der Steroiddosis in der Avastin-Gruppe erkennbar, wohingegen dies in der Kontrollgruppe nur bei ca. der Hälfte der Fälle möglich war (52,3%, 23 Patient:innen, $p = 0,027$, vgl *Abbildung 20*). Betrachtet man das gänzliche Beenden der Steroidtherapie zum Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (bei 50,0 % bzw. 12 Patient:innen etwas seltener in der Avastin Gruppe gegenüber 56,5% (13 Patient:innen) in der Kontrollgruppe, $p=0,41$).

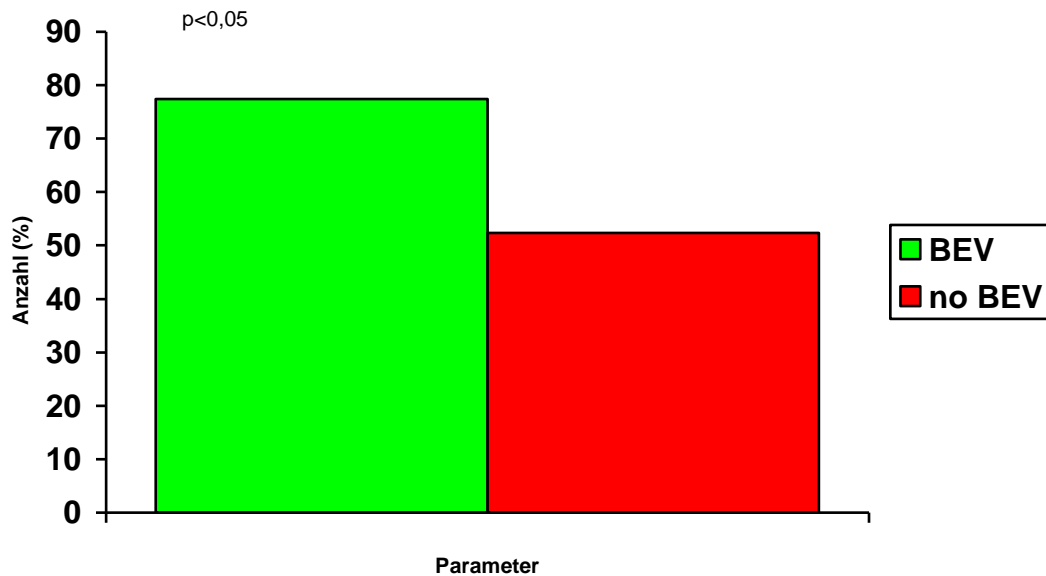


Abbildung 20: Ausmaß der Reduktion des Steroidbedarfs (in %) am Kontrolltermin nach Therapie in der Avastin- und Kontrollgruppe.
BEV=Bevacizumab

Die nachfolgende Tabelle verschafft einen detaillierten Überblick über die gemessenen Ergebnisse.

Verbesserungsraten aller Betroffenen ⁵	Avastin – Gruppe [Nummer (in %)]	Kontrollgruppe [Nummer (in %)]	P=
KPS prä	74 (43,0)	98 (57,0)	0,0001
Verbessert	16 (21,6)	4 (4,1)	
Stabil	42 (56,8)	53 (54,1)	
Verschlechtert	16 (21,6)	41 (41,8)	
MRC- NPS prä	59 (41,3)	84 (58,7)	0,0001
Verbessert	15 (25,4)	1 (1,2)	
Stabil	37 (62,7)	67 (80,0)	
Verschlechtert	7 (11,9)	16 (19,1)	
Hemiparese prä	32 (38,1)	52 (61,9)	0,003
Symptomfrei	7 (21,9)	1 (1,9)	
Verbessert	6 (18,8)	3 (5,8)	
Stabil	11 (34,4)	28 (53,9)	
Verschlechtert	8 (25,0)	20 (38,5)	
Gesichtsfelddefekte prä	16 (48,5)	17 (51,5)	0,32
Symptomfrei	1 (6,25)	0	

⁵ Betroffene: Patient:innen mit klinischer Symptomatik zu Beginn der Therapie („affected“).

Verbessert	1 (6,25)	0	
Stabil	14 (87,5)	17 (100)	
Verschlechtert	0	0	
Aphasie prä	26 (41,3)	37 (58,7)	0,023
Symptomfrei	3 (11,5)	1 (2,7)	
Verbessert	8 (30,8)	3 (8,1)	
Stabil	10 (38,5)	27 (73,0)	
Verschlechtert	5 (19,2)	6 (16,2)	
Hirnnervenausfälle prä	26 (49,1)	27 (50,9)	0,041
Symptomfrei	6 (23,1)	1 (3,7)	
Verbessert	7 (26,9)	3 (11,1)	
Stabil	11 (42,3)	21 (77,8)	
Verschlechtert	2 (7,7)	2 (7,4)	
Hirndruckzeichen prä	11 (35,5)	20 (64,5)	0,014
Symptomfrei	7 (63,6)	2 (10,0)	
Verbessert	1 (9,1)	3 (15,0)	
Stabil	3 (27,3)	11 (55,0)	
Verschlechtert	0	4 (20,0)	
Hirnödem prä	50 (60,2)	51 (42,5)	0,0001
Nicht nachweisbar	11 (22,0)	1 (2,0)	
Regredient	32 (64,0)	7 (13,7)	
Stabil	5 (10,0)	27 (52,9)	
Progredient	2 (4,0)	16 (31,4)	
Steroidbedarf prä	31 (37,3)	44 (36,7)	0,027
Unverändert	7 (22,9)	21 (47,7)	
Reduziert	24 (77,4)	23 (52,3)	
Beendet ⁶	12 (50,0)	13 (56,5)	

Tabelle 8: Verbesserungsraten der Betroffenen in der Avastin- und Kontrollgruppe.

Dabei wurden die Parameter KPS, MRC-NPS, Hemiparese, Gesichtsfelddefekt, Aphasie, Hirnnervenausfall, Hirndruckzeichen, Hirnödem und Steroidbedarf initial und am Kontrolltermin verglichen.

4.4 Überlebenszeitanalyse

Als letzten wichtigen Zusammenhang wurden die Daten beider Gruppen nach Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreier Überlebenszeit (PFS) überprüft

⁶ Subgruppe der Analyse „Steroid Reduktion“.

und auf die gruppenspezifische Therapie bezogen. Die Wahrscheinlichkeiten dafür wurden mittels *Kaplan-Meier* berechnet und graphisch dargestellt.

Bei 31 Patient:innen war zum Stichtag der Analyse noch kein Todesdatum vorhanden, deren Überlebenszeiten wurden zensiert.

4.4.1 Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitintervall zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Todestag. Mithilfe einer *Kaplan-Meier-Kurve* für das Gesamtüberleben lassen sich Überlebensraten bestimmen. Die *Kaplan-Meier-Kurven* der Avastin Gruppe lieferten minimal längere Überlebenszeiten, welche sich als nicht statistisch signifikant erwiesen ($p=0,08$, siehe *Abbildung 21*). In der Avastin Gruppe betrug die mediane Überlebenszeit⁷ 20,8 Monate gegenüber 17,7 Monate in der Kontrollgruppe. Die 50-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 9,6% in der Avastin Gruppe, verglichen mit 6,7% in der Kontrollgruppe. Auch der Zeitpunkt der Avastin-Gabe hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben ($p=0,18$).

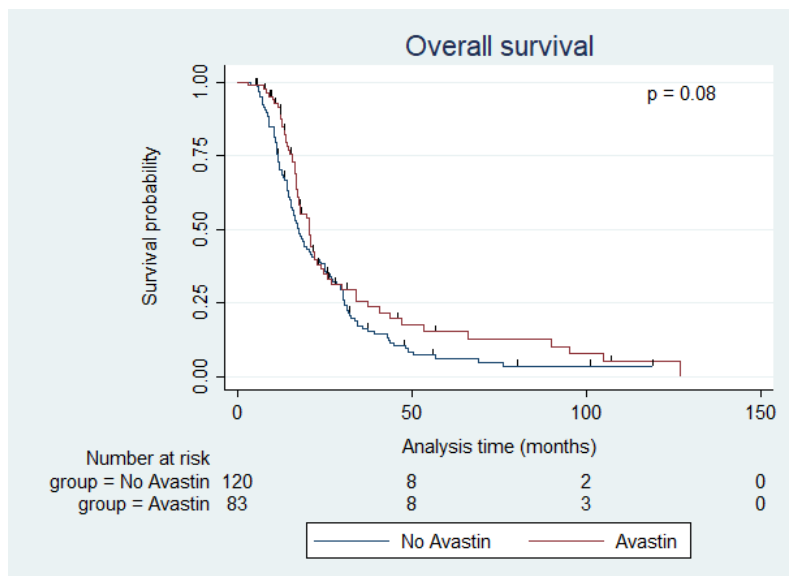


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Schätzungen bzgl. des Gesamtüberlebens für alle Patient:innen mit Avastin (rot) bzw. ohne Avastin (blau).

Es konnte kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine Avastin-Therapie nachgewiesen werden.

Der MGMT Status erwies sich als prognostisch wichtiger Marker mit statistisch signifikant längerem OS bei Patient:innen mit methyliertem MGMT-Promotor (*Abbildung 22*). Die mediane Überlebenszeit betrug 28,5 Monate bei

⁷ Mediane Überlebenszeit: Zeitpunkt, zu dem die Hälfte der Patient:innen verstorben ist

Patient:innen mit methyliertem Promotor und 17,1 Monate bei Patient:innen ohne Methylierung ($p=0,0014$). Die 50-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei methyliertem MGMT Status 14,5%, verglichen mit 3,7% ohne Methylierung.

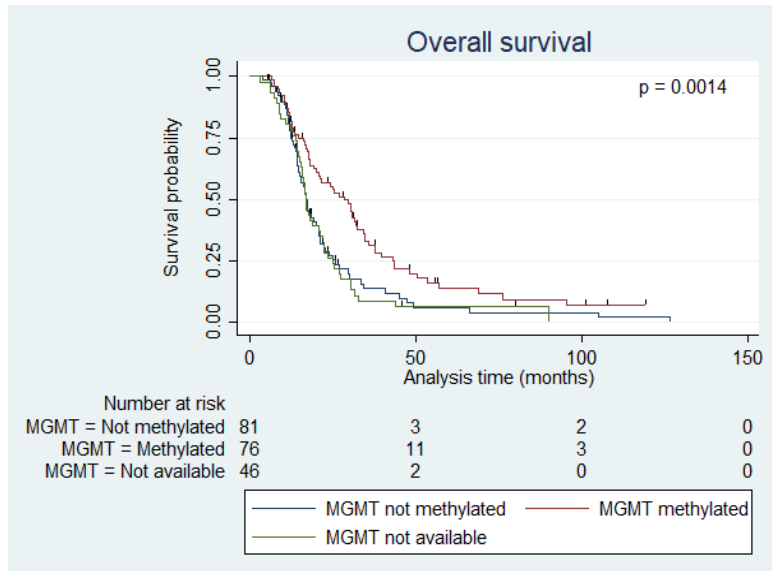


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Schätzungen bzgl. des Einflusses des MGMT-Status auf das Gesamtüberleben aller Patient:innen.

Bei Patient:innen mit methyliertem MGMT-Promotor konnte ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben gemessen werden.

	Medianes OS [Monate]	50 Monats-ÜW	100 Monats-ÜW	P-Werte
Mit Avastin	20,8	9,6%	3,6%	$p=0,08$
Ohne Avastin	17,7	6,7%	1,7%	
MGMT-Promotor methyliert	28,5	14,5%	3,9%	$p=0,0014$
MGMT-Promotor unmethyliert	17,1	3,7%	2,5%	

Tabelle 9: Überlebensraten abhängig von der Therapie und des MGMT-Methylierungsstatus. Einerseits wird das mediane Gesamtüberleben in Monaten, andererseits die Überlebenswahrscheinlichkeit (in %) nach 50 und 100 Monaten dargestellt.

4.4.2 Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS)

Die *progressionsfreie Überlebenszeit* (Progression-free survival, PFS) wird als das Zeitintervall angesehen, in welchem sich die Tumorerkrankung in

Remission befindet. Die Werte für PFS1, PFS2 und PFS3 wurden mithilfe der *Kaplan-Meier-Methode* bestimmt.

Das mediane PFS1 in der Avastin-Gruppe betrug 8,1 Monate, das mediane PFS1 der Kontrollgruppe 7,8 Monate und unterschied sich somit nicht signifikant ($p=0,92$). Hierin wurden die Patient:innen beider Gruppen gleich gemäß des STUPP-Protokolls behandelt. Der Zeitraum nach dem ersten Rezidiv wird PFS2 genannt, in welchem die Patient:innen unterschiedliche Therapien erhielten und unsere Analyse beginnt. Das mediane PFS2 der Avastin-Gruppe war mit 6,2 Monaten signifikant länger als in der Kontrollgruppe mit 2,5 Monaten ($p=0,012$).

Der Einfluss des MGMT-Status auf das progressionsfreie Überleben war nicht linear herauszuarbeiten: Schätzungen nach *Kaplan–Meier* ergaben ein signifikant längeres medianes PFS1 von 8,6 Monaten bei methyliertem Promotor, verglichen mit 7,0 Monaten bei nicht methyliertem Promotor ($p=0,020$, vgl. *Abbildung 25*). Ein signifikanter Einfluss auf das PFS2 konnte in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden (4,0 Monate mit Methylierung vs. 3,7 ohne Methylierung, $p=0,39$). Dies könnte mit der geringen Fallzahl ($n=198$) und der unbalancierten Stichprobengröße zusammenhängen.

Bei den Patient:innen, die erst im zweiten Rezidiv eine Avastin-Therapie erhielten, kann das progressionsfreie Intervall 3 (*PFS3*) ermittelt werden. Darunter wird der Zeitraum zwischen zweitem und drittem Rezidiv verstanden. Hierbei unterschieden sich die progressionsfreien Überlebenszeiten zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant mit 2,7 Monaten in der Avastin-Gruppe vs. 1,8 Monaten in der Kontrollgruppe ($p=0,42$). Der MGMT-Status jedoch hatte statistisch relevanten Einfluss: Die mediane PFS3-Dauer betrug 6,0 Monate bei methyliertem Promotor und 3,3 Monate bei nicht methyliertem Promotor ($p=0,02$). Auch in diesem Kollektiv unterschied sich die ohnehin geringe Stichprobengröße mit $n=38$ Patient:innen in der Avastin Gruppe und $n=109$ Kontrollen deutlich.

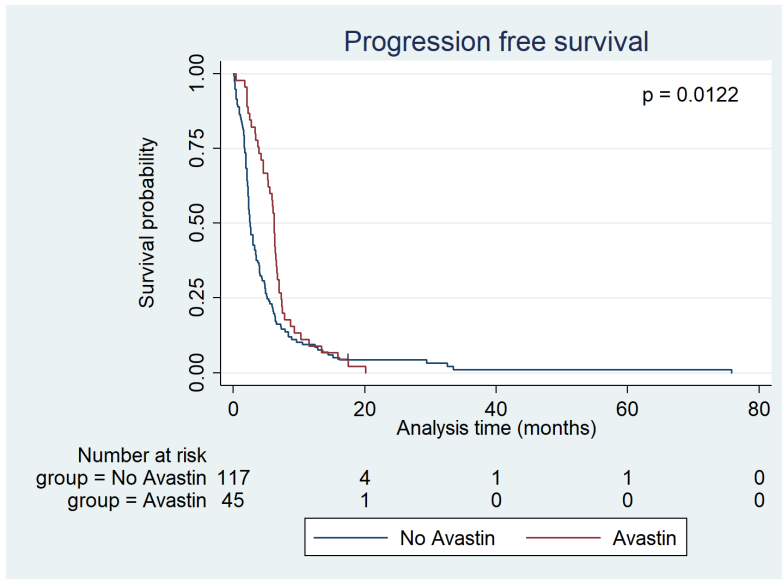


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Schätzungen bzgl. der PFS2-Raten zwischen Kontroll- und Avastin-Behandlungsgruppe im ersten Rezidiv.

Unter Avastin-Therapie konnte ein signifikant längeres PFS-2-Intervall gemessen werden.

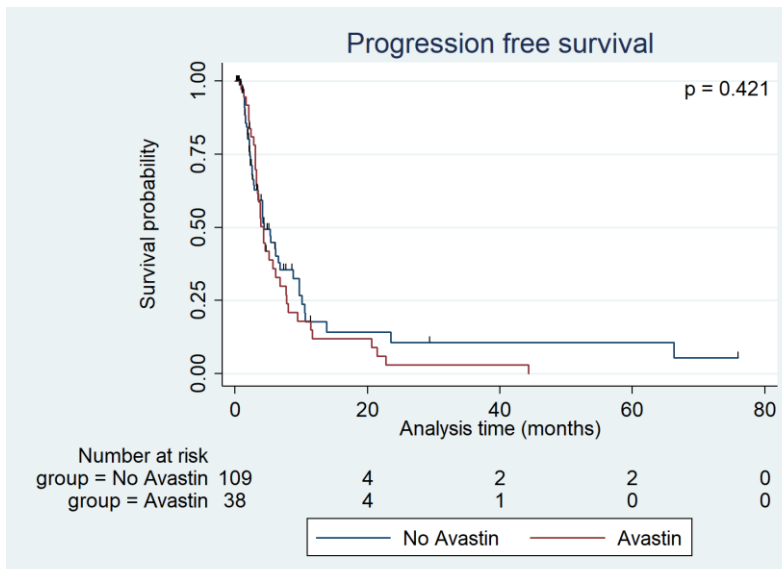


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Schätzungen bzgl. der PFS3-Raten zwischen Kontroll- und Avastin-Behandlungsgruppe im zweiten Rezidiv.

Zwischen den beiden Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede gemessen werden.

	Medianes PFS [Monate]	20-Monats-ÜW	40-Monats-ÜW	60-Monats-ÜW	P=
PFS1					
Avastin-Gruppe⁸	8,1				0,92

⁸ Die Patient:innen sind zwar der Avastin-Gruppe zugeordnet, erhielten aber zum Zeitpunkt des PFS1 noch kein Avastin.

Kontrollgruppe	7,8				
MGMT-Promotor methyliert	8,6				0,02
MGMT-Promotor unmethyliert	7,0				
PFS2					
Mit Avastin	6,2	2,2%	0	0	0,01
Ohne Avastin	2,5	3,4%	0,85%	0,85%	
MGMT-Promotor methyliert	4,0				0,39
MGMT Promotor unmethyliert	3,7				
PFS3					
Mit Avastin	2,7	10,5%	2,6%	0	0,42
Ohne Avastin	1,8	3,7%	1,8%	1,8%	
MGMT-Promotor methyliert	6,0				0,02
MGMT-Promotor unmethyliert	3,3				

Tabelle 10: Progressionsfreie Intervalle abhängig von der Behandlungsgruppe und des MGMT-Methylierungsstatus.

Betrachtet werden das Progressionsfreie Intervall 1, 2 und 3. Einerseits wird die mediane progressionsfreie Zeit in Monaten dargestellt, andererseits die Wahrscheinlichkeit (in %), nach 20, 40 und 60 Monaten rezidivfrei zu sein.

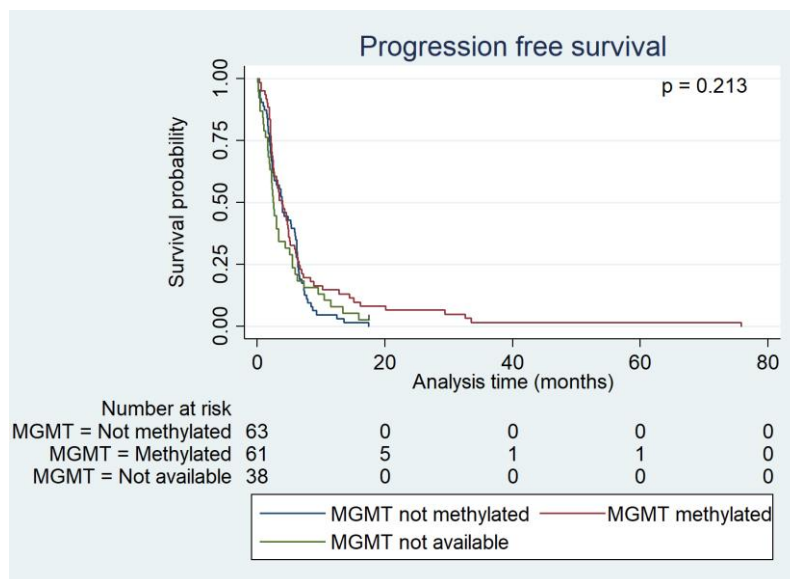


Abbildung 25: Einfluss des MGMT-Status auf das PFS

Bei methyliertem MGMT-Promotor wurde bei 5 Patient:innen ein PFS von 20 Monaten, bei einem/einer Patient:in von 40 Monaten und bei einem/einer Patient:in von 60 Monaten gemessen. Der Einfluss des MGMT Promotor auf das progressionsfreie Zeitintervall erwies sich als nicht statistisch signifikant.

5 Diskussion

Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit einer Avastin-Therapie beim rezidierten Glioblastom. Dabei wurden retrospektiv die Veränderungen bzgl. des funktionellen neurologischen Status, des individuellen Steroidbedarfs, das Gesamtüberleben und die progressionsfreie Zeit analysiert und mit einer Avastin-naiven Kontrollgruppe verglichen.

Momentan existiert kein standardisiertes Behandlungskonzept für das Glioblastom im Rezidiv (14). Betroffene Patient:innen leiden sehr unter dem Wissen, an einer unheilbar verlaufenden Krankheit zu sterben und sind daher gewillt, jede von ärztlicher Seite angebotene therapeutische Option in Anspruch zu nehmen. Dabei wird häufig die Tatsache, dass eine (fragliche) Lebensverlängerung nicht automatisch mit einer hohen Lebensqualität gleichzusetzen ist, außer Acht gelassen. Gerade im Rezidiv nehmen neurologische und kognitive Defizite durch den Tumor zu und müssen bei der Wahl der geeigneten Therapie mit bedacht werden (104).

Die Wirksamkeit von Bevacizumab im Hinblick auf symptomverbessernde Effekte wurde bislang vor allem im Rahmen klinischer Studienbedingungen getestet. Deshalb wird diese Untersuchung von Daten aus der Grund- und Regelversorgung unter Einschluss aller Altersgruppen und Karnofsky Indizes als klinisch sehr bedeutsam und aufschlussreich in der Diskussion um dessen mögliche Effekte angesehen.

Unsere Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung des funktionellen Status und der neurologischen Symptomatik in Kombination mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben nach dem ersten Rezidiv sowie einen reduzierten Bedarf an glucocorticoider Medikation. Dabei postulieren wir, dass diese Verbesserungen mit einer erhöhten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen einhergehen. Der MGMT Status fungiert dabei als prognostisch günstiger Faktor für das Gesamtüberleben.

5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Verlauf einer aggressiven Tumorerkrankung ist für Patient:innen körperlich und psychosozial sehr belastend. Gemessen an den vielen Faktoren, die dabei eine Rolle spielen, ist die Lebensqualität ein Konstrukt, dessen quantitative Bestimmung nur eingeschränkt objektivierbar ist. Im klinischen Alltag werden aufwändige Fragebögen wie der *EORTC QoL questionnaire QLQ-C30* als quantitatives Maß zur Objektivierung der Lebensqualität verwendet. Diese sind durch viele eingehende Variablen sehr komplex, häufig nicht sensitiv genug für schleichende Veränderungen und durch das langwierige Ausfüllen bei Patient:innen unbeliebt (105). Um diese Probleme routinemäßig und praktikabel zu meistern, ist es vertretbar, aus dem Verlauf des funktionellen und neurologischen Status der Patient:innen Rückschlüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu ziehen.

Als primärer Endpunkt dieser Studie wird die Identifizierung eines klinisch-funktionellen Nutzens– gemessen am Wert des Karnofsky Index (KPS), dem Steroidbedarf und des Auftretens fokal-neurologischer Defizite– angesehen. Dabei erfasst der Karnofsky Index den Allgemeinzustand der Patient:innen, während der MRC-NPS als Maß für die dezidierte neurologische Funktion fungiert.

Zusätzlich wurden fokal-neurologische Symptome und der Bedarf einer glukokortikoiden Begleitmedikation beobachtet. Ein möglichst langes Erhalten einer guten neurologischen Funktion und Selbstständigkeit im Alltag (entsprechend einem hohen KPS) wurde mit einem hohen Maß an Lebensqualität gleichgesetzt. Dies ist als Versuch zu werten, den letztlich abstrakten Begriff der Lebensqualität mit einer gewissen Annäherung zu quantifizieren und zu standardisieren.

5.1.1 Karnofsky Index und NPS als Ersatz-Marker für Lebensqualität

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine deutliche Verbesserung des Karnofsky Index nach einer Avastin-Therapie verglichen mit der Kontrollgruppe. Der Karnofsky Index wurde vor und nach der Therapie erhoben. Dabei blieb der KPS in beiden Gruppen in über der Hälfte der Patient:innen nach Avastin Gabe

stabil, jedoch konnte in der Avastin Gruppe eine Besserung in über 20% (gegenüber 4,1% in der Kontrollgruppe, $p=0,001$) gezeigt werden. Analog dazu verschlechterte sich der Karnofsky Index häufiger in der Kontrollgruppe (41,8% vs. 21,6%, $p=0,001$). Einschränkend ist der retrospektive Charakter dieser Untersuchung; zwar wurden die Patient:innen beider Gruppen bestmöglich gematched, allerdings ist es nicht möglich, eine 100%ige Übereinstimmung der Ausgangskriterien zu erreichen.

Diese hohen Verbesserungsraten gründen auf zwei potentiellen Effekten von Avastin: Einerseits wird durch die antiangiogene Wirkung aller Wahrscheinlichkeit nach das Tumorwachstum reduziert; dies ist bisher noch nicht endgültig klinisch nachgewiesen (106). Andererseits sind die KPS-Verbesserungsraten auf den antiödematösen Effekt von Bevacizumab rückführbar: Durch den Einfluss auf Gefäßpermeabilität und Perizytenabdeckung der Tumorgefäße wird eine fast physiologisch dichte Blut-Hirn-Schranke erreicht. Folglich reduziert sich das perifokale Ödem und dessen raumfordernde Wirkung. Die Patient:innen gewinnen ein gewisses Maß an Selbstständigkeit im Alltag zurück und sind weniger symptombelastet, was sich in den steigenden Karnofsky Werten widerspiegelt.

5.1.2 Verbesserung der Hemiparesen, Aphasien und Hirnnervenausfälle

Den Unterschied, den eine Avastin-Therapie im Verlauf der Hemiparesen verglichen mit der Standardtherapie bringt, ist deutlich erkennbar. Das Vorhandensein von Hemiparesen stellte mit über 40% ein sehr häufiges Symptom zum Rezidivzeitpunkt dar. Diese beeinträchtigen Patient:innen im täglichen Leben und schränken ihre Selbstständigkeit ein. Umso erfreulicher ist die Beobachtung, dass in der Avastin-Gruppe in über 40% der Fälle eine Verbesserung der Hemiparesen gemessen werden konnte; im Gegensatz dazu war dies in der Kontrollgruppe nahezu überhaupt nicht möglich. Analog verhält es sich im Hinblick auf vorkommende Aphasien: Mit über 30% Vorkommen als initiales Symptom stellten sie eine wichtige Begleiterscheinung der Tumorerkrankung dar. Die Auswirkung einer Avastin-Therapie zeigten sich im Hinblick auf die Aphasien mit über 40% Verbesserungsraten deutlich, ca. $\frac{1}{4}$ der Aphasien besserte sich gänzlich. Die Ergebnisse stehen in deutlichem Kontrast

zu der Kontrollgruppe, in welcher der überwiegende Teil (ca. $\frac{3}{4}$) einen posttherapeutisch stabilen Befund aufwies. Bei nur 10% der Kontrollpatient:innen wurde eine Verbesserung der Aphasien verzeichnet. Selbstredend ist eine Sprachstörung psychosozial sehr belastend für die Patient:innen, sodass das Erreichen einer Symptomreduktion in diesem Bereich zweifelsfrei mit einer erhöhten Lebensqualität einhergeht.

Wird der Ausfall der Hirnnerven als Initialsymptom betrachtet, wird augenscheinlich, dass dies in Zusammenschau aller Symptome bei nur ca. $\frac{1}{4}$ der Patient:innen initial vorlag. Demzufolge kann den Hirnnervenausfällen eine untergeordnete Stellung hinsichtlich Erstsymptomatik zugewiesen werden. Nichtsdestotrotz kann eine Fazialisparese für betroffene Patient:innen sehr belastend und mit sorgenvollen Gedanken verbunden sein; gerade weil diese ein entstellendes, sichtbares Korrelat der Tumorerkrankung darstellt und Patient:innen sofort als „krank“ stigmatisiert. Umso größer ist der Nutzen- ca. die Hälfte der Avastinpatient:innen profitierten von der Therapie im Sinne einer Verbesserung der klinisch nachweisbaren Hirnnervenausfälle, fast $\frac{1}{4}$ wies sogar einen kompletten Rückgang auf. Auch diese Ergebnisse zeigen sich diskrepant zur Kontrollgruppe, bei der die überwiegende Mehrheit mit ca. 75% nach einer Chemotherapie Ausfälle stabilen Charakters präsentierte.

Dies stellt einen wesentlichen Nutzen gegenüber herkömmlichen Therapien dar. Es ist anzunehmen, dass die Anti-VEGF-Therapie zu einem verbesserten Abdichten der Blut-Hirn-Schranke führt, was das Ausbilden eines vasogenen Ödems verhindert (107). Die konsekutive Reduktion des intrakraniellen Druckes bewirkt eine Verbesserung der Symptomlast offensichtlich vor allem in den eloquenten Arealen wie dem Motorcortex, dem Sprachzentrum oder der Sehrinde, woraufhin sich als klinisches Korrelat die Hemiparesen, Aphasien sowie die Ausfälle einzelner Hirnnerven bessern.

5.1.3 Kein Effekt auf Gesichtsfelddefekte

Interessanterweise konnte im Bereich der Gesichtsfelddefekte keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Generell sind solche Ausfälle kein typisches Symptom im Falle einer Glioblastomerkrankung, dementsprechend gering ist die initiale Fallzahl (33 Patient:innen). Dies liegt in der Anatomie der Sehbahn begründet: Den meisten

Gesichtsfeldeinschränkungen liegt eine Läsion des Chiasma opticums zugrunde, welches direkt kranial der Hypophyse liegt (42). Dort lokalisierte Tumore sind nicht typischerweise Glioblastome, sondern treten eher im pädiatrischen Spektrum der Hirntumore auf. Zhukova et. al. untersuchten an 15 pädiatrischen Patient:innen mit niedrigmalignen Gliomen die Wirksamkeit von Bevacizumab zusätzlich zur konventionellen Chemotherapie. Hierbei ließ sich bei 30% der Patient:innen mit hypophysärer Tumorlokalisation ein Rückgang der Anopsie nachweisen, wobei über die Aussagekraft dieser Ergebnisse aufgrund der geringen Zahl der Betroffenen (6 Patient:innen) diskutiert werden kann (108). Die Auswertung dieser Studie verläuft ähnlich ernüchternd: Bei aufgrund der Fallzahl niedriger Repräsentativität konnte eine Verbesserung der Gesichtsfeldausfälle lediglich bei zwei Avastin-Patient:innen gezeigt werden. Ein Therapieerfolg in der Kontrollgruppe blieb gänzlich aus. Wie bereits angedeutet, mangelte es dieser Studie an geeigneten Fällen zur evidenzbasierten Untersuchung einer Wirksamkeit von Avastin bei Gesichtsfelddefekten. Um dies zweifelsfrei auszuschließen, ist eine erneute Untersuchung mit einer repräsentativeren Stichprobengröße empfehlenswert.

5.1.4 Geringerer Steroidbedarf durch Reduktion von intrakraniellm Druck und Begleitödem

Verschiedene zerebrale Raumforderungen, am häufigsten hirneigene Tumore, können durch ihr verdrängendes Wachstum und der konsekutiven Volumenzunahme zu einer Steigerung des intrakraniellen Drucks führen. Akut präsentiert sich dies klinisch häufig durch sogenannte „klassische Hirndruckzeichen“ wie morgendliche Kopfschmerzen, schwallartiges Nüchtern-Erbrechen, Vigilanz- und Atemstörungen bis hin zu Bradykardien und erweiterte, lichtstarre Pupillen bei drohender oberer bzw. unterer Einklemmung. Eine therapeutische Druckentlastung ist schnellstmöglich anzustreben; Mittel der Wahl sind hierbei Dexamethason und eine begleitende Osmotherapie, wodurch sich die Symptomatik in aller Regel rasch bessert (109).

In dieser Studie wurden nebst Steroidbedarf als indirektes Zeichen für einen erhöhten intrakraniellen Druck auch die klassischen Hirndruckzeichen selbst erfasst: Mit einer initialen Prävalenz von insgesamt 15% galten sie als selteneres Erstsymptom, kamen allerdings im Gruppenvergleich bei den

Kontrollen ungefähr doppelt so häufig vor (64,5% vs. 35,5% in der Avastin-Gruppe), sodass die Ergebnisse möglicherweise einem Selektionsbias unterliegen. Hinsichtlich der Avastin-Theapie ist ein beachtlicher Nutzen erkennbar: Es zeigte sich eine komplette Reduktion der Symptomatik bei über 60% der Avastinpatient:innen ohne einen einzigen Fall einer Verschlechterung. In der Kontrollgruppe stagnierte die Hirndruck-Symptomatik größtenteils, 20% der Patient:innen wiesen eine posttherapeutische Verschlechterung auf. Analoge Ergebnisse liegen bei der Auswertung der Hirnödeme vor: Deutliche 86%-ige Verbesserungsraten nach Avastin-Gabe wurden verzeichnet sowie ein kompletter Schwund bei $\frac{1}{4}$ der Patient:innen. In der Kontrollgruppe war überwiegend eine Größenkonstanz des Hirnödems zu beobachten, in 30% der Fälle sogar eine Progredienz (beeindruckenderweise bei nur 4% der Avastinpatient:innen). Diese deutliche Wirkung der Bevacizumab-Therapie ist höchstwahrscheinlich auf die Ödemreduktion durch das Abdichten der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen.

Verstärkend zur Angiogenesehemmung kommt der in der Literatur beschriebene „steroidsparende“ Effekt von Avastin (87, 90, 110-112) hinzu. Auch in dieser Arbeit konnte eine signifikante Dosisreduktion der Steroidtherapie innerhalb der Avastin-Gruppe nachgewiesen werden: Bei 77,4% der Avastin-therapierten Patient:innen war eine Reduktion möglich, verglichen mit nur 52,3% der Kontrollen.

Steroide (gemeint sind therapeutische Glukokortikoide) werden bei Hirntumorpatient:innen im Allgemeinen zur Behandlung der raumfordernden Wirkung des Tumors durch eine Reduktion des Umgebungsödems eingesetzt. Dadurch wird eine häufig rasche, eindruckliche Verbesserung des klinischen Zustands der Patient:innen erreicht. Allerdings ist diese Verbesserung rein symptomatischer Natur; eine Steroidgabe hat keinerlei wachstumshemmende Wirkung auf Tumorzellen. Im Gegenteil wird eine möglicherweise hemmende Wirkung auf Strahlen- und Immuntherapie sowie auf Zytostatika mit einhergehendem kürzerem OS diskutiert (14, 113). Hinzuzufügen ist, dass eine Steroidtherapie wegen des ungünstigen Nebenwirkungsspektrums und der Toleranzentwicklung bei kontinuierlicher Gabe als problematisch gilt und deshalb so gering wie möglich ausfallen sollte. Längerfristige systemische Gaben resultieren in einem iatrogen induzierten Cushing-Syndrom, welches

sich durch Begleiterkrankungen wie Steroiddiabetes, Myopathien, sekundärer Osteoporose und neurokognitiver Verschlechterung äußern kann und mit einer erhöhten Morbidität und damit schlechteren Prognose einhergeht (113).

Eine Reduktion bzw. das gänzliche Absetzen einer glukokortikoiden Supportivtherapie durch eine Avastin-Therapie verhindert das Auftreten cushingoider Nebenwirkungen, welche sowohl den Karnofsky Index als auch die Lebensqualität im Allgemeinen kompromittieren.

Damit erfüllt eine Avastin-Behandlung alle Kriterien einer effektiven palliativen Therapiemöglichkeit: Essenziell hierfür ist eine möglichst lange Aufrechterhaltung eines guten neurologischen Status zur selbstständigen Bewältigung des Alltags trotz Erkrankung. Weiterhin ergibt sich dadurch eine regelhafte Möglichkeit der Steroidreduktion zur Vermeidung von Nebenwirkungen bei generell guter Verträglichkeit und akzeptablem Nebenwirkungsprofil (98).

Diese Ergebnisse präsentieren sich analog zu den AVAglio Ergebnissen, einer randomisierten, plazebo-kontrollierten Phase III Studie zu Avastin als Primärtherapie beim Glioblastom; hierbei resultierte eine Avastin-Therapie ebenfalls in signifikant länger stabilen Karnofsky Werten sowie in einer möglichen Steroidreduktion (87). Paradoxiere Weise konnte die ähnlich aufgebaute RTOG0825-Studie diesen Effekt nicht reproduzieren; im Gegenteil postulierten die Autoren eine neurokognitive Verschlechterung und reduzierter Lebensqualität bei einer Subgruppe der mit Avastin therapierten Patient:innen. Mögliche Gründe sind vielfältig: Eine Rolle mag spielen, dass bei der RTOG0825-Studie das Ausfüllen des Fragebogen zur Lebensqualität nicht verpflichtend war und somit viele Patient:innen nicht erfasst wurden. Des Weiteren unterschieden sich die statistischen Methoden sowie der analysierte Zeitpunkt beider Studien (87, 88, 114). Hinzu kommt, dass in beiden Studien nur der Zeitraum bis zum ersten Progress analysiert wurde, die hier vorliegende Studie hingegen den Zeitraum nach dem ersten Rezidiv untersucht– zu einem Zeitpunkt also, in welchem die Krankheit als zunehmend belastend wahrgenommen wird.

Zwei retrospektive Studien kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass eine Avastin-Therapie positive Effekte hinsichtlich der Selbstständigkeit im Alltag (bei allerdings geringer Stichprobe von n=40 (115)) und dem Aufrechterhalten eines

guten neurologischen Status zeigt (91). Eine Subgruppen-Analyse wies dies vor allem bei älteren Patient:innen (über 55 Jahren) nach. Dies ist eine interessante Beobachtung, da hohes Alter i. A. als prognostisch ungünstig verstanden wird. Als zusätzlichen möglichen Grund für diese Verbesserungen führen beide Autoren die im Verlauf deutliche Reduktion der Steroide in den Avastin-Gruppen an.

Hofer et al. führten eine retrospektive Multi-Center-Untersuchung an 225 unselektierten Gliompatient:innen mit der dezidierten Fragestellung nach einem klinischen Nutzen einer Avastin-Therapie durch (116). Dieser wurde anhand von KPS-Veränderungen, dem Steroidbedarf der Patient:innen und der generellen Behandlungsdauer gemessen. Dem Ergebnis zufolge stellt Avastin eine sinnvolle palliative Therapieoption dar: Ca. 80% der Patient:innen wiesen während der Behandlung einen stabilen oder sogar verbesserten Karnofsky Index auf, in 38% der Fälle konnten die Steroide komplett abgesetzt werden. Diese Untersuchung wurde – analog zu dieser Studie – anhand von Daten aus der klinischen Regelversorgung durchgeführt, welche in Bezug auf niedrige Karnofsky Werte oder hohes Alter keinerlei Selektion unterlagen. Dies ist insofern relevant, als dass solche Patient:innen in klinischen prospektiven Studien häufig unterrepräsentiert sind.

Im Kontrast zu diesen Ergebnissen steht die open-label BELOB-Studie, die keinen Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität zwischen Avastin-behandelten Patient:innen und Kontrollen nachwies (117). Allerdings waren die Einschlusskriterien der Studie recht streng, sodass 90% der Patient:innen zu Beginn kaum oder nur geringe Defizite aufwiesen (mit WHO-Performance-Scales von 0 oder 1, entsprechend einem Karnofsky-Index von ≥ 70). Als weitere Limitation ist zu nennen, dass das Quantifizieren der Lebensqualität anhand spezifischer Fragebögen versucht wurde. Dies ist insofern problematisch, als dass einerseits die Drop-Out-Raten im Verlauf sehr hoch waren (nur noch ca. 50% der Patient:innen füllten den Fragebogen zum Zeitpunkt des ersten Progresses aus, also zu dem Zeitpunkt, an dem die hier vorliegende Analyse erst beginnt), was zu statistischen Verzerrungen führt und eine Generalisierung erschwert. Andererseits spielt auch der Zeitpunkt des Ausfüllens eine Rolle auf die subjektive Selbsteinschätzung: Die Bögen wurden nach den MRT-Untersuchungen ausgegeben; bei bildgebendem Progress

mögen Gefühle wie Angst, Wut und Verzweiflung einen großen Einfluss auf die anschließende Beantwortung der Fragen genommen haben (118). Hinzu kommt, dass nach stattgefundenem Progress keine Follow-Up-Daten mehr erhoben wurden, sodass die Lebensqualität im Verlauf nicht beurteilbar ist.

Die prospektive Schlüsselstudie *EORTC26101* zur Wirkungsweise von Lomustin in Kombination mit Avastin bei Glioblastomrezidiven konnte ebenfalls keine Verbesserung hinsichtlich Steroidersparnis, Neurokognition und Lebensqualität unter Avastin-Therapie nachweisen. Warum diese Ergebnisse so eindeutig auf ein Versagen von Avastin schließen lassen und damit konträr zu den vielen anderen Studien stehen, ist eine komplexe Fragestellung, die bisher noch nicht ausreichend beantwortet werden konnte. Es sollte allerdings erwähnt werden, dass als primärer Endpunkt der EORTC26101 Studie das Gesamtüberleben der Patient:innen gewählt wurde und die möglichen palliativen Effekte der Therapie nur am Rande „mit“ erhoben wurden.

Der historische Kombinationspartner von Avastin war üblicherweise ein klassisches Zytostatikum wie bspw. Lomustin in den BELOB/EORTC26101-Studien. Wie schon im Abschnitt *Zielgerichtete Tumorthérapien und Immuntherapien* beschrieben, gewinnen zunehmend auch gezielte Tumorthérapien und immunogene Vakzinierungsstrategien in der Onkologie generell und auch bei malignen Gliomen an Bedeutung. Dabei ist die *ReACT*-Studie ein wichtiger Schritt, eine randomisierte, kürzlich publizierte Phase-II-Studie, in welcher das EGFRvIII-Vakzin *Rindopepimut* bei Rezidiv-Glioblastompatient:innen mit einer Bevacizumab-Therapie kombiniert wurde. Als erste Immuntherapie konnte es im Kombinationsarm ein verlängertes OS nachweisen und legt damit den Meilenstein für weitere Untersuchungen in diese Richtung (119). Eine regelhafte Nebenwirkung des stimulierten Immunsystems des Patient:innen ist die Entstehung eines perifokalen Ödems, welches sich durch neurologische Beeinträchtigungen bemerkbar macht (s. oben). Bis dato werden hiergegen Steroide eingesetzt– der Nachteil dabei ist, dass dadurch die eigentlich gewünschte Immunreaktion im gleichen Zuge wieder gemildert wird. Dieses Problem kann mit Bevacizumab vermutlich umgangen werden und ermöglicht so vielfältige neue Einsatzmöglichkeiten.

Die Diskrepanz der Studienergebnisse gepaart mit dem zunehmenden Bewusstsein, dass auch eine Reduktion der Symptomlast mit einhergehender

besser Lebensqualität als ein valider Studienendpunkt zu sehen ist, zeigt umso stärker den Bedarf weiterer klinischer Forschung im Hinblick auf den Stellenwert von Avastin als therapeutische Option bei Glioblastompatient:innen.

5.2 Gesamtüberleben

In dieser Studie unterscheidet sich das mediane Gesamtüberleben der Avastin-Patient:innen nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Es beträgt 20,8 Monate bei Patient:innen nach Bevacizumab-Therapie und 17,7 Monate bei Patient:innen nach konventioneller Zweitlinien-Therapie. Diese Daten sind nicht überraschend – die allgemein akzeptierte Ansicht führender Neuroonkologen ist, dass Avastin trotz Verlängerung des progressionsfreien Intervalls keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben nimmt (59). Die Gründe dafür sind vielfältig; grundsätzlich muss berücksichtigt werden, dass eine hemmende Wirkung von Avastin auf das Wachstum von Glioblastomen klinisch noch nicht nachgewiesen ist (106): Viele Effekte lassen sich allein durch die anti-ödematöse Wirkung erklären.

In der hier vorliegenden Studie wurden reale klinische Patient:innendaten analysiert, was bedeutet, dass auch Patient:innen mit von Anfang an schlechter Prognose eingeschlossen wurden (i. A. hohes Alter, niedriger Karnofsky Index). Dies steht in Kontrast zu vergleichbaren Studien wie bspw. der BELOB-Studie und kann als Erklärung beitragen, wieso sich in dieser Studie das Gesamtüberleben der Patient:innen unter Avastin-Therapie unabhängig vom MGMT-Status nicht verlängert. Des Weiteren darf beim Vergleich des Gesamtüberlebens beider Gruppen nicht außer Acht gelassen werden, dass sich die Verteilung des MGMT-Status zwischen den beiden Gruppen nicht ausgeglichen zeigt: Aufgrund der angewandten Studienprotokolle finden sich signifikant mehr MGMT-nichtmethylierte Patient:innen in der Avastin-Gruppe (siehe Patient:innencharakteristika), wodurch die Prognose hinsichtlich Gesamtüberleben in der Avastin-Gruppe statistisch verschlechtert wird.

Überraschenderweise fallen diese Ergebnisse im Vergleich zu einschlägiger Literatur trotzdem besser aus: Das Resultat der Metaanalyse von Wong et al. im Jahre 2011 zur Wirkung von Avastin bei Glioblastomrezidiven erbrachte eine durchschnittliche Gesamtüberlebensdauer von nur 9,1 Monaten (120). Auch bei Nghiemphu et al., einer ähnlichen retrospektiven Studie beim rezidivierenden

Glioblastom, fielen die Gesamtüberlebensraten mit 9,01 vs. 6,11 Monaten geringer aus (91).

Zu der viel diskutierten Frage, zu welchem Zeitpunkt eine Avastin-Gabe am sinnvollsten ist (121-124), lieferte diese Studie keine neuen Erkenntnisse: Ein Teil der Patient:innen wurde im ersten Rezidiv mit Avastin behandelt, der restliche Teil im zweiten Rezidiv. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte für keine der beiden Gruppen herausgearbeitet werden. Inzwischen wird davon ausgegangen, dass i. A. nur eine Subgruppe von Patient:innen im Sinne einer Lebenszeitverlängerung von einer Avastin Therapie profitiert. Um die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens zu erhöhen, müsste demzufolge eine Vorselektion der Patient:innen hinsichtlich Alter sowie relevanter Biomarker (z.B. MGMT-Status) erfolgen. Solche Vorauswahlverfahren sind in der klinischen Praxis (noch) nicht etabliert (125), sodass eine solche Stratifizierung in dieser Studie nicht erfolgte. Grund dafür sind vor allem die zu geringen Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen strategisch wichtigen molekularen Zielproteinen des rezidierten Glioblastoms und eines antiangiogenen Therapieansatzes. Weiterführende Studien zum Thema „prädiktive Biomarker“ sind wünschenswert, gerade auch solche prospektiver Natur. Das erklärte Ziel ist, gezielte Vorhersagen dahingehend treffen zu können, welche molekularen Voraussetzungen nötig sind, um das Ansprechen einer Avastin-Therapie wahrscheinlicher zu machen.

5.3 Progressionsfreies Überleben

In vielen klinischen Studien zu antiangiogenen Agenzien wird das progressionsfreie Überleben als Ersatz-Endpunkt angesehen. Dies bedeutet, dass das PFS keinen validen, eigenständigen Endpunkt darstellt; es darf aber verwendet werden, wenn sein Wert direkt mit dem wahren Endpunkt korreliert (Goldstandard ist hierbei die Gesamtüberlebensdauer). Die hier vorliegende Analyse des progressionsfreien Intervalls nach dem ersten Rezidiv ergab mit 6,2 Monaten ein signifikant längeres PFS2 in der Avastin Gruppe, verglichen mit 2,5 Monaten in der Kontrollgruppe. Das PFS1 hingegen, also der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und erstem Rezidiv, unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen; hierin unterschied sich auch die angewandte Therapie nicht– alle Studienteilnehmer wurden nach STUPP-Protokoll

behandelt. Demzufolge kann von den unterschiedlich langen PFS2-Intervallen auf die Avastin Therapie als Ursache geschlossen werden. Hierbei ist anzumerken, dass die Stichprobengröße der beiden Gruppen nicht ausgeglichen und generell gering war, was die Repräsentativität einschränkt. Trotzdem fügen sich die Studienergebnisse reibungslos in die aktuelle wissenschaftliche Literatur ein; die verlängernde Wirkung von Avastin auf PFS-Intervalle wurde mehrfach nachgewiesen (89, 91, 96, 120). Gründe für diese Verlängerung sind vor allem auf die antiangiogene Wirkung von Avastin zurückzuführen: Es beeinflusst sowohl die Neoangiogenese als auch die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. Bei der Bewertung der Tumorgöße ist wichtig zu beachten, dass sich die Bildgebung auf kontrastmittelgestützte Aufnahmen stützt und aufgrund der Einflussnahme auf die Blut-Hirn-Schranke zu falschen radiologischen Interpretationen führen kann. So sind bildmorphologisch mittels T1-Wichtung in den ersten Wochen nach Avastin-Gabe häufig schrumpfende kontrastmittelaufnehmende Tumorareale nachweisbar, welche allerdings weniger einer echten Tumormassereduktion als einem geringeren Kontrastmittelaustritt aus den Tumorgefäßen entspricht. Dieses Phänomen wird als „*Pseudoresponse*“⁹ bezeichnet und geht nicht mit einer Therapiewirkung einher. Somit erklärt sich auch die in Studien vielfach bestätigte Tatsache, dass zwar das PFS unter Bevacizumab verlängert ist, die Wirkung auf das Gesamtüberleben allerdings marginal ist, denn ein Tumorwachstum wird möglicherweise einfach verspätet detektiert (126). Um eine akkuratere Unterscheidung von Pseudoresponse und tatsächlichem Tumoransprechen zu ermöglichen, werden die RANO Kriterien den früher verwendeten McDonald Kriterien vorgezogen; in sie gehen auch nicht-schrankengestörte Veränderungen in T2- und FLAIR-Wichtung mit ein. Andere Gründe für die Diskrepanz zwischen verlängertem PFS und gleichbleibendem OS könnte ein umso invasiveres Wachstum als Reaktion auf das hypoxische Milieu unter Avastin-Therapie sowie das Ausbilden von Resistenzmechanismen sein. Dies würde eine aggressiver verlaufende Erkrankung mit zunehmend schlechterer Prognose bedingen (106, 126-128).

⁹ Response: engl. „Antwort“, d.h. der Tumor „antwortet“, reagiert auf die applizierte Therapie

Die Sinnhaftigkeit der PFS-Bestimmung ist ein viel diskutiertes Thema (106, 114, 126, 129). Die Frage, die sich unvermeidlich stellt, ist, inwieweit ein verlängertes progressionsfreies Intervall tatsächlich mit dem Gesamtüberleben korreliert, inwieweit es mit einer verbesserten klinischen Situation im Sinne einer erhöhten Lebensqualität einhergeht und ob Patient:innen letztlich davon profitieren. Denn abgesehen von der Problematik, dass sich die antiangiogene Therapie auf die Gefäßpermeabilität auswirkt, besteht bei Avastin-therapierten Tumoren häufig eine Diskrepanz zwischen klinischem und bildgebendem Therapieansprechen (siehe oben). Dieses Phänomen spricht für eine rein symptomatische Verbesserung der Patient:innen ohne tatsächliche Auswirkungen auf die TumorgroÙe. Auf der anderen Seite kann argumentiert werden, dass gerade im Bereich der (Neuro-) Onkologie nicht unbedingt die absolute Überlebensdauer, sondern vielmehr eine möglichst lange rezidivfreie Zeit ohne kompromittierende Symptomatik von Patient:innen als bedeutsam empfunden wird. Eine Tumorerkrankung in langer Remission bei geringer Symptomlast kann durchaus als überzeugenden Nutzen einer Therapie angesehen werden. Schlussfolgernd wäre das PFS sogar als eigenständiger Endpunkt neuroonkologischer Studien betrachtbar (114).

Das Ergebnis, dass eine Avastin-Therapie mit einem verlängerten PFS einhergeht, ist in der neuroonkologischen Welt längst bekannt. Die spannende Frage bleibt, inwieweit eine antiangiogene Therapie eine direkte Wirkung auf die TumorgroÙe hat und wie diese zuverlässig radiologisch detektiert werden kann. Funktionelle Bildgebung wie PET-CTs, Perfusions-MRTs und volumetrische Verfahren werden bereits in klinischen Studien getestet (130-132); ob sie konventionellen MRT-Aufnahmen überlegen sind, muss in großen, prospektiven Studien gezeigt werden.

5.4 MGMT-Status

In dieser Untersuchung steht eine MGMT-Promotor-Methylierung in Zusammenhang mit einem durchschnittlich längeren Gesamtüberleben der Patient:innen. Der Einfluss des MGMT-Status auf das progressionsfreie Intervall konnte nicht eindeutig herausgearbeitet werden. Dies ist kein überraschendes Ergebnis, denn der MGMT-Status ist in der Literatur und in den

Leitlinien längst als prognostisch relevanter Marker etabliert (14). Dies liegt auf der Hand, wenn man sich vor Augen führt, was der MGMT-Methylierungsstatus bewirkt: Das DNA-Reparaturenzym MGMT in Wildtyp-Form führt durch das Abspalten alkylierender Gruppen von der Aminosäure Guanin zu einer Unwirksamkeit alkylierender Therapien wie bspw. Temozolomid. Eine Methylierung des Promotors von MGMT supprimiert diesen Reparaturmechanismus und erhöht dadurch die Toxizität der Chemotherapie, was sich in einem verlängerten Gesamtüberleben widerspiegelt (15, 16). Eine 2017 durchgeführte Meta-Analyse von 34 Studien bestätigte diese Korrelation und gab bei methyliertem Promotor hinsichtlich Gesamtüberleben ein relatives Risiko von 0.49 (95% KI, 0.41–0.59; $p=0.001$) gegenüber dem Wildtyp an (106). Somit gilt der MGMT-Status als wichtiger prognostischer Biomarker. Darauf beruht auch die Empfehlung der aktuellen Leitlinien, den MGMT-Status insbesondere bei älteren Patient:innen zu bestimmen und das weitere Therapiekonzept hinsichtlich des Einsatzes alkylierender Substanzen davon abhängig zu machen ((47), genauere Informationen siehe Therapie).

Die Zukunft der Hirntumorthherapie liegt merklich in der Identifikation solcher molekularer Marker, um eine individualisierte Therapie angepasst an die biologischen Eigenschaften des Tumors zu ermöglichen. Eine Forschung und Weiterentwicklung therapeutischer Konzepte auf diesem Gebiet ist trotz der rasanten Entwicklung innerhalb der letzten Jahre weiterhin vonnöten (49).

6 Zusammenfassung

Das Glioblastom ist der häufigste maligne ZNS-Tumor ohne bisherige Möglichkeit einer kurativen Therapie. Aufgrund der niedrigen 5-Jahres-Überlebensraten, die seit den 70-er Jahren nahezu unverändert im einstelligen Prozentbereich liegen, besteht dringender therapeutischer Handlungsbedarf.

Laut momentanem Stand der Wissenschaft verlängert der therapeutische monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin®) bei unselektierten Patient:innen das progressionsfreie Überleben, ohne sich auf die Gesamtüberlebenszeit auszuwirken. Er birgt ein hohes Potential für palliative Therapiemöglichkeiten, da er zur Kontrolle belastender Symptome beiträgt und eine Erhöhung der Lebensqualität während der Krankheitsphase erreicht wird. Daher besteht das Ziel der durchgeführten Untersuchung darin, retrospektiv die

Auswirkungen einer Avastin-Therapie auf fokal-neurologische Ausfallsymptomatik, funktionellen Status, Steroidbedarf, radiologisch gemessene Hirnödeme und Überlebenszeit von Glioblastompatient:innen nach dem ersten bzw. zweiten Rezidiv zu messen. Hierfür wurden die Datenbanken der Universitätsklinik Regensburg nach Glioblastompatient:innen im Rezidiv durchsucht und auf Basis einer individuellen Krankenkassenentscheidung der Avastin- bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet. Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Patient:innendaten zunächst nach prognostisch wichtigen Faktoren stratifiziert, um diese dann hinsichtlich klinisch relevanter Unterschiede zu Behandlungsbeginn und am ersten Kontrolltermin zu analysieren. Schwerpunktmäßig wurde hierbei der Performance Status, gemessen am Karnofsky-Index und dem neurologischen Score MRC-NPS, das Auftreten fokal-neurologischer Ausfälle, der Steroidbedarf und die Hirnödementwicklung im Krankheitsverlauf, weitere Zweitlinien-Therapieoptionen sowie der dezidierte Einsatz von Avastin erfasst.

Hinsichtlich nahezu aller gemessener Einzelparameter konnte eine positive Wirkung der Avastin-Therapie festgestellt werden. In über 20% der Patient:innen bewirkte die Avastin-Gabe eine Verbesserung der Karnofsky-Werte (verbesserter KPS in Gruppe A: 4.1% vs. B: 21.6%, $p=0.0001$), bei nahezu $\frac{1}{4}$ der Patient:innen bewirkte es eine neurologische Verbesserung (verbesserter NPS in Gruppe A: 1.2% vs. B: 25.4%, $p=0.0001$) sowie eine Steroidersparnis bei ca. $\frac{3}{4}$ der Patient:innen. Zusätzlich wurde ein verlängertes medianes PFS2 in der Avastin-Gruppe mit 6,2 Monaten (vs. 2,5 Monate, $p=0,012$) nachgewiesen. Der neurologische Status verbesserte sich unter Avastin-Therapie signifikant häufiger als unter konventionellen Therapien; hierbei bildeten nur die Gesichtsfelddefekte eine Ausnahme.

Die hohen Karnofsky Indices zusammen mit dem moderat verlängerten Rezidivintervall lässt den Rückschluss zu, dass die gewonnene Zeit der Avastin-Gruppe auch eine qualitativ Hochwertige ist. Neben der Diskussion um kaum verlängerte progressionsfreie Zeiten und hohe Rezidivraten darf nicht vergessen werden, dass sich Patient:innen unter Avastin-Therapie oft über lange Zeiträume klinisch stabilisieren und neu auftretende Rezidive erst durch Kontroll-Bildgebungen auffallen. Hinsichtlich des Therapieerfolges ist eine hohe

Lebensqualität im Krankheitsverlauf ein mindestens ebenso bedeutsames Maß wie konventionelle Überlebenszeitanalysen und wird von Patient:innen und Ärzt:innen gleichermaßen als sehr bedeutsam eingeschätzt.

Gleichwohl ist eine Avastin-Therapie – wie bisher jede Form der Zweitlinientherapie – palliativer Natur und sollte deshalb insbesondere hinsichtlich solcher Aspekte (Symptomlinderung, Möglichkeit der Organisation eines selbständigen Alltags usw.) erwogen werden. Zukünftig wünschenswert sind weitere klinische Arbeiten im Hinblick auf eine mögliche Vorselektion solcher Patient:innen, welche aller Voraussicht nach von einer Avastin-Therapie profitierten sowie der Verfeinerung klinisch praktikabler Methoden für ein akkurates Monitoring der Tumorgröße im Rahmen der Nachsorge.

7 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ANGIOGENESE. DIE KASKADE WIRD MAßGEBLICH DURCH VEGF GETRIGGERT. QUELLE: NAKADA ET AL. <i>ABERRANT SIGNALING PATHWAYS IN GLIOMA</i> (23).....	14
ABBILDUNG 2: MRT-AUFNAHMEN EINES RECHTSTEMPORAL GELEGENEN GLIOBLASTOMS LINKS: AXIALE, NATIVE T1-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME: RECHTS TEMPORAL UNSCHARF BEGRENZE TEMPORALE RAUMFORDERUNG. MITTE: AXIALE, T1-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME MIT GADOLINIUM: INHOMOGENE, „GIRLANDENFÖRMIGE“ KONTRASTMITTELAUFNAHME (HYPERINTENS) ENTLANG ZYSTISCH/NEKROTISCHER STRUKTUREN (HYPOINTENS). RECHTS: DIE FLAIR-SEQUENZ ZEIGT HYPERINTENSES PARENCHYM AUßERHALB DER KONTRASTMITTELANREICHERUNG PERIFOKAL, VEREINBAR MIT EINEM BEGLEITÖDEM. QUELLE: OMURO ET. AL. <i>GLIOBLASTOMA AND OTHER MALIGNANT GLIOMAS</i> .(43).....	18
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHER VERLAUF DES STUPP-PROTOKOLLS. ERSTPUBLIKATION 2005 DURCH STUPP ET AL. (55).....	22
ABBILDUNG 4: THERAPEUTISCHER ALGORITHMUS BEI IDH-WILD TYP WHO GRAD IV GLIOBLASTOM. AUS <i>EANO GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIFFUSE GLIOMA OF ADULTHOOD</i> . (14).....	24
ABBILDUNG 5: AUFBAU UND AKTIVIERUNGSKASKADE DES VEGF-REZEPTORS.	32
ABBILDUNG 6: STUDIENDESIGN MIT DEFINITION DER PROGRESSINTERVALLE.....	45
ABBILDUNG 7: ALTERSVERTEILUNG IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE.....	47
ABBILDUNG 8: VERTEILUNG DES PRÄTHERAPEUTISCHEN KARNOFSKY INDEX IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE.....	47
ABBILDUNG 9: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG (IN %) DER MGMT-PROMOTOR-METHYLIERUNG DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE.....	48
ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG (IN %) VON IDH-1-MUTATION UND IDH-WILD TYP IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE.....	48
ABBILDUNG 11: PROZENTUALE VERTEILUNG DER VERABREICHTEN ZWEITLINIEN-ZYTOSTATIKA IN DER AVASTIN- UND IN DER KONTROLLGRUPPE.	51
ABBILDUNG 12: VERBESSERUNGSRATEN (IN %) DES FUNKTIONELLEN STATUS JE NACH GRUPPE MIT AVASTIN UND OHNE AVASTIN (P<0,05).....	52
ABBILDUNG 13: AUSWIRKUNGEN DER THERAPIE MIT UND OHNE AVASTIN AUF DEN PERFORMANCE STATUS UND DEN NEUROLOGISCHEN STATUS (OBJEKTIVIERT MITTELS KPS UND NPS SCORES).	53
ABBILDUNG 14: ENTWICKLUNG DER HEMIPARESEN NACH THERAPIE IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE (IN %).	54
ABBILDUNG 15: ENTWICKLUNG DER GESICHTSFELDFEDEFKTE NACH THERAPIE IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE (IN %).	54
ABBILDUNG 16: ENTWICKLUNG DER APHASIEN NACH THERAPIE IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE (IN %).	55
ABBILDUNG 17: ENTWICKLUNG DER HIRNNERVENAUSFÄLLE NACH THERAPIE IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE (IN %).	56
ABBILDUNG 18: ENTWICKLUNG DES INTRAKRANIELLEN DRUCKS NACH THERAPIE IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE (IN %).	57
ABBILDUNG 19: ENTWICKLUNG DER HIRNÖDEME NACH THERAPIE IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE (IN %).	58
ABBILDUNG 20: AUSMAß DER REDUKTION DES STEROIDBEDARFS (IN %) AM KONTROLLTERMIN NACH THERAPIE IN DER AVASTIN- UND KONTROLLGRUPPE.	59
ABBILDUNG 21: KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNGEN BZGL. DES GESAMTÜBERLEBENS FÜR ALLE PATIENT:INNEN MIT AVASTIN (ROT) BZW. OHNE AVASTIN (BLAU).	61
ABBILDUNG 22: KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNGEN BZGL. DES EINFLUSSES DES MGMT-STATUS AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN ALLER PATIENT:INNEN.	62
ABBILDUNG 23: KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNGEN BZGL. DER PFS2-RATEN ZWISCHEN KONTROLL- UND AVASTIN-BEHANDLUNGSGRUPPE IM ERSTEN REZIDIV.....	64
ABBILDUNG 24: KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNGEN BZGL. DER PFS3-RATEN ZWISCHEN KONTROLL- UND AVASTIN-BEHANDLUNGSGRUPPE IM ZWEITEN REZIDIV.	64
ABBILDUNG 25: EINFLUSS DES MGMT-STATUS AUF DAS PFS.	65

8 Literaturverzeichnis

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro-oncology*. 2017;19(suppl_5):v1-v88. Epub 2017/11/09.
2. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta neuropathologica*. 2005;109(1):93-108. Epub 2005/02/03.
3. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1953-68. Epub 2008/09/19.
4. Benson VS, Pirie K, Schuz J, Reeves GK, Beral V, Green J. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *International journal of epidemiology*. 2013;42(3):792-802. Epub 2013/05/10.
5. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*. 2002;4(4):278-99. Epub 2002/10/03.
6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee Sh U. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2017;18(1):3-9. Epub 2017/02/28.
7. Gu J, Liu Y, Kyritsis AP, Bondy ML. Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2009;6(3):427-35. Epub 2009/06/30.
8. Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nature reviews Neurology*. 2019;15(7):405-17. Epub 2019/06/23.
9. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *American journal of epidemiology*. 1997;145(7):581-93. Epub 1997/04/01.
10. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008;67(2):139-52. Epub 2008/04/09.
11. Moliterno Gunel J, Piepmeier JM, Baehring JM. *Malignant Brain Tumors*. Springer International Publishing; 2017. p. XI, 297.
12. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15017. Epub 2015/01/01.
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20. Epub 2016/05/10.
14. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature reviews Clinical oncology*. 2021;18(3):170-86. Epub 2020/12/10.
15. Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, Joodi M, Joudi Mashhad M, Hassanian SM, et al. The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(1):378-86. Epub 2017/03/08.
16. Riemenschneider MJ, Hegi ME, Reifenberger G. MGMT promoter methylation in malignant gliomas. *Targeted oncology*. 2010;5(3):161-5. Epub 2010/08/21.
17. Weller M, Reifenberger G, Tonn JC, Wick W. Gliome: Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016.
18. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(4):764-72. Epub 2012/12/05.
19. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer cell*. 2010;17(1):98-110. Epub 2010/02/05.

20. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(3):166-93. Epub 2010/05/07.
21. Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, Jalali S, Hawkins C, Rutka JT, et al. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*. 2013;61(1):25-41. Epub 2012/12/12.
22. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editors. *Robbins Basic Pathology*. 7 ed. Philadelphia: Saunders; 2003.
23. Nakada M, Kita D, Watanabe T, Hayashi Y, Teng L, Pyko IV, et al. Aberrant signaling pathways in glioma. *Cancers*. 2011;3(3):3242-78. Epub 2011/01/01.
24. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109. Epub 2007/07/10.
25. Biernat W, Tohma Y, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Alterations of cell cycle regulatory genes in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta neuropathologica*. 1997;94(4):303-9. Epub 1997/10/28.
26. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & development*. 2007;21(21):2683-710. Epub 2007/11/03.
27. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer research*. 2004;64(19):6892-9. Epub 2004/10/07.
28. Weller M. <Gliome_Leitlinien_DGN_.pdf>.
29. Weller M, Westphal M, Schlegel U. *Neuroonkologische Therapie*: Kohlhammer Verlag; 2009.
30. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain tumor pathology*. 2011;28(1):13-24. Epub 2011/01/12.
31. Vaupel P, Hockel M, Mayer A. Detection and characterization of tumor hypoxia using pO₂ histography. *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(8):1221-35. Epub 2007/06/01.
32. Colwell N, Larion M, Giles AJ, Seldomridge AN, Sizdahkhani S, Gilbert MR, et al. Hypoxia in the glioblastoma microenvironment: shaping the phenotype of cancer stem-like cells. *Neuro-oncology*. 2017;19(7):887-96. Epub 2017/03/25.
33. Das S, Marsden PA. Angiogenesis in glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(16):1561-3. Epub 2013/10/18.
34. Gerstner E.R.; Batchelor TT. Antiangiogenic Therapy for Glioblastoma. *Cancer J*. 2012.
35. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature*. 1992;359(6398):845-8.
36. Plate KH, Scholz A, Dumont DJ. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. *Acta neuropathologica*. 2012;124(6):763-75. Epub 2012/11/13.
37. Platten M, Wick W, Wild-Bode C, Aulwurm S, Dichgans J, Weller M. Transforming growth factors beta(1) (TGF-beta(1)) and TGF-beta(2) promote glioma cell migration via Up-regulation of alpha(V)beta(3) integrin expression. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;268(2):607-11. Epub 2000/02/19.
38. Wild-Bode C, Weller M, Wick W. Molecular determinants of glioma cell migration and invasion. *Journal of neurosurgery*. 2001;94(6):978-84. Epub 2001/06/21.
39. Keunen O, Johansson M, Oudin A, Sanzey M, Rahim SA, Fack F, et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(9):3749-54. Epub 2011/02/16.
40. Joseph JV, Conroy S, Pavlov K, Sontakke P, Tomar T, Eggens-Meijer E, et al. Hypoxia enhances migration and invasion in glioblastoma by promoting a mesenchymal shift mediated by the HIF1alpha-ZEB1 axis. *Cancer letters*. 2015;359(1):107-16. Epub 2015/01/17.
41. Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(3):231-41. Epub 2007/12/13.
42. Trepel M, Dalkowski K. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*: Elsevier Health Sciences Germany; 2015.
43. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *Jama*. 2013;310(17):1842-50. Epub 2013/11/07.
44. Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG. MRI in treatment of adult gliomas. *The Lancet Oncology*. 2005;6(3):167-75. Epub 2005/03/02.

45. Ullrich RT, Kracht LW, Jacobs AH. Neuroimaging in patients with gliomas. *Semin Neurol.* 2008;28(4):484-94. Epub 2008/10/10.
46. Hygino da Cruz LC, Jr., Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2011;32(11):1978-85. Epub 2011/03/12.
47. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology.* 2017;18(6):e315-e29. Epub 2017/05/10.
48. Mrugala MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. *Discovery medicine.* 2013;15(83):221-30. Epub 2013/05/03.
49. Wick W, Hau P. [Personalized therapy for gliomas]. *Der Nervenarzt.* 2015;86(6):692, 4-6, 8-700. Epub 2015/05/30. Personalisierte Gliomtherapie.
50. D'Amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN. Extent of Resection in Glioma-A Review of the Cutting Edge. *World neurosurgery.* 2017;103:538-49. Epub 2017/04/22.
51. Ellingson BM, Abrey LE, Nelson SJ, Kaufmann TJ, Garcia J, Chinot O, et al. Validation of postoperative residual contrast-enhancing tumor volume as an independent prognostic factor for overall survival in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-oncology.* 2018;20(9):1240-50. Epub 2018/04/17.
52. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology.* 2006;7(5):392-401. Epub 2006/05/02.
53. Omuro AM, Faivre S, Raymond E. Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas. *Molecular cancer therapeutics.* 2007;6(7):1909-19. Epub 2007/07/11.
54. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology.* 2016;2(11):1460-9. Epub 2016/06/17.
55. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine.* 2005;352(10):987-96. Epub 2005/03/11.
56. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *The Lancet Oncology.* 2008;9(5):453-61. Epub 2008/05/03.
57. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;318(23):2306-16. Epub 2017/12/21.
58. Burri SH, Gondi V, Brown PD, Mehta MP. The Evolving Role of Tumor Treating Fields in Managing Glioblastoma: Guide for Oncologists. *American journal of clinical oncology.* 2018;41(2):191-6. Epub 2017/08/24.
59. Wick W, Osswald M, Wick A, Winkler F. Treatment of glioblastoma in adults. *Therapeutic advances in neurological disorders.* 2018;11:1756286418790452. Epub 2018/08/08.
60. Blumenthal DT, Dvir A, Lossos A, Tzuk-Shina T, Lior T, Limon D, et al. Clinical utility and treatment outcome of comprehensive genomic profiling in high grade glioma patients. *Journal of neuro-oncology.* 2016;130(1):211-9. Epub 2016/10/21.
61. Polivka J, Jr., Polivka J, Holubec L, Kubikova T, Priban V, Hes O, et al. Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer research.* 2017;37(1):21-33. Epub 2016/12/25.
62. Kurz SC, Wen PY. Quo Vadis-Do Immunotherapies Have a Role in Glioblastoma? Current treatment options in neurology. 2018;20(5):14. Epub 2018/04/19.
63. Schijns V, Pretto C, Strik AM, Gloudemans-Rijkers R, Deviller L, Pierre D, et al. Therapeutic Immunization against Glioblastoma. *International journal of molecular sciences.* 2018;19(9). Epub 2018/08/29.
64. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a

- randomised, double-blind, international phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1373-85. Epub 2017/08/29.
65. Campos B, Olsen LR, Urup T, Poulsen HS. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene*. 2016;35(45):5819-25. Epub 2016/04/05.
 66. Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, Greto D, Detti B, Simontacchi G, et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018;126:80-91. Epub 2018/05/16.
 67. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. *Neuro-oncology*. 2016;18(4):549-56. Epub 2016/01/30.
 68. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handbook of clinical neurology*. 2016;134:381-97. Epub 2016/03/08.
 69. Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. Re-irradiation for Recurrent Primary Brain Tumors. *Anticancer research*. 2016;36(10):4985-95. Epub 2016/11/01.
 70. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro-oncology*. 2013;15(1):4-27. Epub 2012/11/09.
 71. Weller M, Tabatabai G, Kastner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(9):2057-64. Epub 2015/02/07.
 72. Chaul-Barbosa C, Marques DF. How We Treat Recurrent Glioblastoma Today and Current Evidence. *Current oncology reports*. 2019;21(10):94. Epub 2019/10/14.
 73. Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, Rieger J, Wick A, Sepulveda J, et al. OS10.3 Randomized Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: CheckMate 143. *Neuro-oncology*. 2017;19(suppl_3):iii21-iii.
 74. Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, Yung WKA, Sawaya R, Weinberg JS, et al. Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus: Replication and Immunotherapeutic Effects in Recurrent Malignant Glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(14):1419-27. Epub 2018/02/13.
 75. Zadeh G, Lang F, Daras M, Cloughesy T, Colman H, Ong S, et al. ATIM-24. INTERIM RESULTS OF A PHASE II MULTICENTER STUDY OF THE CONDITIONALLY REPLICATIVE ONCOLYTIC ADENOVIRUS DNX-2401 WITH PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA) FOR RECURRENT GLIOBLASTOMA; CAPTIVE STUDY (KEYNOTE-192). *Neuro-oncology*. 2018;20(suppl_6):vi6-vi.
 76. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews*. 1997;18(1):4-25. Epub 1997/02/01.
 77. Renkel ES, Harper SJ, Bates DO. Therapeutic potential of manipulating VEGF splice isoforms in oncology. *Future Oncol*. 2009;5(5):703-12. Epub 2009/06/13.
 78. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell structure and function*. 2001;26(1):25-35. Epub 2001/05/10.
 79. Stutfeld E, Ballmer-Hofer K. Structure and function of VEGF receptors. *IUBMB life*. 2009;61(9):915-22. Epub 2009/08/07.
 80. Hossfeld DK, Fiedler W, Gehling U, Mende T. Neoangiogenese und Tumorwachstum: Pathophysiologie und neue therapeutische Ansätze. *Dtsch Arztebl International*. 2001;98(21):A-1392.
 81. Takano S, Yoshii Y, Kondo S, Suzuki H, Maruno T, Shirai S, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in the serum and tumor tissue of brain tumor patients. *Cancer research*. 1996;56(9):2185-90. Epub 1996/05/01.
 82. Lombardi G, Pambuku A, Bellu L, Farina M, Della Puppa A, Denaro L, et al. Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;111:94-102. Epub 2017/03/06.
 83. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, Cuellar S, George A. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009;66(11):999-1013. Epub 2009/05/20.

84. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(30):4722-9. Epub 2007/10/20.
85. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40. Epub 2009/09/02.
86. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):740-5. Epub 2008/12/31.
87. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(8):709-22. Epub 2014/02/21.
88. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(8):699-708. Epub 2014/02/21.
89. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):943-53. Epub 2014/07/19.
90. Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, Reni M, Caserta C, Fabi A, et al. AVAREG: a phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2016;18(9):1304-12. Epub 2016/03/10.
91. Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, Than T, Graham C, Lai A, et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. *Neurology*. 2009;72(14):1217-22. Epub 2009/04/08.
92. Liao KL, Huang S, Wu YP. The prognosis for patients with newly diagnosed glioblastoma receiving bevacizumab combination therapy: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:3513-20. Epub 2018/06/29.
93. Reyes-Botero G, Cartalat-Carel S, Chinot OL, Barrie M, Taillandier L, Beauchesne P, et al. Temozolomide Plus Bevacizumab in Elderly Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma and Poor Performance Status: An ANOCEF Phase II Trial (ATAG). *The oncologist*. 2018;23(5):524-e44. Epub 2018/02/24.
94. Kaka N, Hafazalla K, Samawi H, Simpkin A, Perry J, Sahgal A, et al. Progression-Free but No Overall Survival Benefit for Adult Patients with Bevacizumab Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2019;11(11). Epub 2019/11/07.
95. Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloeguen Y, Cloughesy TF. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(5):347. Epub 2013/03/27.
96. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(20):1954-63. Epub 2017/11/16.
97. Schafer N, Proescholdt M, Steinbach JP, Weyerbrock A, Hau P, Grauer O, et al. Quality of life in the GLARIUS trial randomizing bevacizumab/irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed, MGMT-nonmethylated glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2018;20(7):975-85. Epub 2017/11/10.
98. Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS. Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. *Journal of neuro-oncology*. 2011;104(3):639-46. Epub 2011/04/07.
99. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(7):1277-80. Epub 1990/07/01.
100. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1963-72.

101. Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. A Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Journal of neuro-oncology*. 1990;9(1):47-55. Epub 1990/08/01.
102. Peus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:72. Epub 2013/07/23.
103. MacLeod CM. Evaluation of Chemotherapeutic Agents: Symposium Held at the New York Academy of Medicine, Mar. 25 and 26, 1948: Columbia University Press; 1949.
104. Lorenzl S. Soll man ein Glioblastomrezidiv (aggressiv) behandeln? – Kontraposition. *WMW Skriptum*. 2016;13(02):24-5.
105. Cheng JX, Zhang X, Liu BL. Health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncology*. 2009;11(1):41-50. Epub 2008/07/17.
106. Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. *Cancer J*. 2018;24(4):180-6. Epub 2018/08/18.
107. Tamura R, Tanaka T, Miyake K, Tabei Y, Ohara K, Sampetean O, et al. Histopathological investigation of glioblastomas resected under bevacizumab treatment. *Oncotarget*. 2016;7(32):52423-35. Epub 2016/06/01.
108. Zhukova N, Rajagopal R, Lam A, Coleman L, Shipman P, Walwyn T, et al. Use of bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive low-grade glioma. *Cancer medicine*. 2019;8(1):40-50. Epub 2018/12/21.
109. Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*: Fischer; 2008.
110. Vredenburgh JJ, Cloughesy T, Samant M, Prados M, Wen PY, Mikkelsen T, et al. Corticosteroid use in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *The oncologist*. 2010;15(12):1329-34. Epub 2010/12/15.
111. Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2011;5:117-29. Epub 2011/05/24.
112. Gramatzki D, Roth P, Rushing EJ, Weller J, Andratschke N, Hofer S, et al. Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(6):1431-6. Epub 2018/04/05.
113. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Current opinion in neurology*. 2010;23(6):597-602. Epub 2010/10/22.
114. Field KM, Jordan JT, Wen PY, Rosenthal MA, Reardon DA. Bevacizumab and glioblastoma: scientific review, newly reported updates, and ongoing controversies. *Cancer*. 2015;121(7):997-1007. Epub 2014/09/30.
115. Nagpal S, Harsh G, Recht L. Bevacizumab improves quality of life in patients with recurrent glioblastoma. *Chemotherapy research and practice*. 2011;2011:602812. Epub 2012/02/09.
116. Hofer S, Elandt K, Greil R, Hottinger AF, Huber U, Lemke D, et al. Clinical outcome with bevacizumab in patients with recurrent high-grade glioma treated outside clinical trials. *Acta Oncol*. 2011;50(5):630-5. Epub 2011/04/19.
117. Dirven L, van den Bent MJ, Bottomley A, van der Meer N, van der Holt B, Vos MJ, et al. The impact of bevacizumab on health-related quality of life in patients treated for recurrent glioblastoma: results of the randomised controlled phase 2 BELOB trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(10):1321-30. Epub 2015/04/23.
118. Dirven L, Reijneveld JC, Aaronson NK, Bottomley A, Uitdehaag BM, Taphoorn MJ. Health-related quality of life in patients with brain tumors: limitations and additional outcome measures. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(7):359. Epub 2013/05/15.
119. Gatson NT, Weathers SP, de Groot JF. ReACT Phase II trial: a critical evaluation of the use of rindopepimut plus bevacizumab to treat EGFRvIII-positive recurrent glioblastoma. *CNS oncology*. 2016;5(1):11-26. Epub 2015/12/17.
120. Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, Pan E, Brem S. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2011;9(4):403-7. Epub 2011/04/06.
121. Hamza MA, Mandel JJ, Conrad CA, Gilbert MR, Yung WK, Puduvalli VK, et al. Survival outcome of early versus delayed bevacizumab treatment in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2014;119(1):135-40. Epub 2014/05/08.

122. Schaub C, Schafer N, Mack F, Stuplich M, Kebir S, Niessen M, et al. The earlier the better? Bevacizumab in the treatment of recurrent MGMT-non-methylated glioblastoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2016;142(8):1825-9. Epub 2016/06/20.
123. Piccioni DE, Selfridge J, Mody RR, Chowdhury R, Li S, Lalezari S, et al. Deferred use of bevacizumab for recurrent glioblastoma is not associated with diminished efficacy. *Neuro-oncology*. 2014;16(6):815-22. Epub 2014/03/15.
124. Niyazi M, Harter PN, Hattingen E, Rottler M, von Baumgarten L, Proescholdt M, et al. Bevacizumab and radiotherapy for the treatment of glioblastoma: brothers in arms or unholy alliance? *Oncotarget*. 2016;7(3):2313-28. Epub 2015/11/18.
125. Kessler T. Predicting glioblastoma response to bevacizumab through marker profiling? *Neuro-oncology*. 2016;18(2):149-50. Epub 2016/01/25.
126. Brandes AA, Franceschi E, Gorlia T, Wick W, Jacobs AH, Baumert BG, et al. Appropriate end-points for right results in the age of antiangiogenic agents: future options for phase II trials in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Cancer*. 2012;48(6):896-903. Epub 2011/11/29.
127. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology*. 2008;70(10):779-87. Epub 2008/03/05.
128. Nowosielski M, Wiestler B, Goebel G, Hutterer M, Schlemmer HP, Stockhammer G, et al. Progression types after antiangiogenic therapy are related to outcome in recurrent glioblastoma. *Neurology*. 2014;82(19):1684-92. Epub 2014/04/15.
129. Reardon DA, Galanis E, DeGroot JF, Cloughesy TF, Wefel JS, Lamborn KR, et al. Clinical trial end points for high-grade glioma: the evolving landscape. *Neuro-oncology*. 2011;13(3):353-61. Epub 2011/02/12.
130. Yamaguchi S, Hirata K, Toyonaga T, Kobayashi K, Ishi Y, Motegi H, et al. Change in 18F-Fluoromisonidazole PET Is an Early Predictor of the Prognosis in the Patients with Recurrent High-Grade Glioma Receiving Bevacizumab Treatment. *PloS one*. 2016;11(12):e0167917. Epub 2016/12/10.
131. Stecco A, Amatuzo P, Sponghini AP, Platini F, Quagliozzi M, Buemi F, et al. Prognostic value of relative cerebral blood volume in patients with recurrent glioblastoma multiforme treated with bevacizumab. *Journal of neurosurgical sciences*. 2019;63(4):394-401. Epub 2016/09/08.
132. Huang RY, Rahman R, Hamdan A, Kane C, Chen C, Norden AD, et al. Recurrent glioblastoma: volumetric assessment and stratification of patient survival with early posttreatment magnetic resonance imaging in patients treated with bevacizumab. *Cancer*. 2013;119(19):3479-88. Epub 2013/07/04.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, welche mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. M. Proescholdt, der durch seine Arbeit als Leiter des Forschungslabors am Zentrum für Hirntumore in Regensburg und das Bereitstellen des Themas diese Arbeit erst möglich machte und mich bei der Bearbeitung durch konstruktive Unterstützung und anhaltende Hilfe, insbesondere bei der Datenerhebung und der statistischen Analyse, begleitet hat. Die stets zielführenden Diskussionen sowie die fachlich und persönlichen Ratschläge und Worte der Anerkennung haben Unklarheiten beseitigt, mich ermutigt und motiviert.

Außerdem gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen des Forschungslabors der Neurochirurgie, Eva-Maria Störr, Anette Lohmeier und Petra Eberl, für die wertvolle wissenschaftliche Mitarbeit und stete Bereitschaft für das Lösen auftretender Probleme jeglichen Ursprungs. Die Zusammenarbeit, welche ich sehr geschätzt habe, war geprägt von einer angenehmen Atmosphäre und gegenseitigem Interesse mit Austausch auf persönlicher und sachlicher Ebene.

Des Weiteren danke ich der Arbeitsgruppe NeuroOnkologie am Zentrum für Hirntumoren unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Hau für die Kooperationsbereitschaft und das Bereitstellen von Arbeitsplätzen und Räumlichkeiten. Insbesondere Birgit Hirschmann möchte ich für die vielen persönlichen Gespräche und lieben Worte während unserer gemeinsamen Zeit im Büro meinen Dank ausdrücken.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich zudem Dr. med. J. Falter danken, der meine Arbeit durch seine Unterstützung bei der Datenerhebung beeinflusst und erleichtert hat.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinem Partner Tristan Singer sowie meinen Eltern, meinem Stiefvater und meiner Schwester für die unermüdliche Stärkung und Motivation danken, die mich in schwierigen Zeiten während dieser Arbeit und meines gesamten Studiums immer wieder aufgebaut haben.

